Belledune

Annexe AC
Profil de toxicité

Février 2005

Environmental & Occupational Health Pluc

SENES Consultants Limited

106-02696/

Table des matières

Annexe AC Profils toxicologiques 1

C1.0 Profil toxicologique de l'arsenic 2
C1.1 Pharmacocinétique 3
C1.2 Toxicologie 4
C1.2.1 Effets non cancérogènes 4
C1.2.2 Effets cancérogènes 6
C1.2.3 Populations à risque 7
C1.3 Limites d'exposition actuelles 7
C1.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 7
C1.3.2 Limtes de l'exposition par inhalation 10
C1.3.3 Limites d'exposition choisies 11
C1.4 Références bibliographiques 13

C2.0 Profil toxicologique du cadmium 16
C2.1 Pharmacocinétique 16
C2.2 Toxicologie 18
C2.2.1 Effets non cancérogènes 18
C2.2.2 Effets cancérogènes 20
C2.2.3 Populations à risque 21
C2.3 Limites d'exposition actuelles 22
C2.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 22
C2.3.2 Limites de l'exposition par inhalation 23
C2.3.3 Limites d'exposition choisies 24
C2.4 Références bibliographiques 26

C3.0 Profil toxicologique du chrome total 28
C3.1 Pharmacocinétique 29
C3.2 Toxicologie 30
C3.2.1 Effets non cancérogènes 30
C3.2.2 Effets cancérogènes 31
C3.2.3 Populations à risque 33
C3.3 Limites d'exposition actuelles 34
C3.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 34
C3.3.2 Limtes de l'exposition par inhalation 36
C3.3.3 Limites d'exposition choisies 40
C3. Références bibliographiques 42

C4.0 Profil toxicologique du plomb 44
C4.1 Pharmacocinétique 45
C4.2 Toxicologie 47
C4.2.1 Effets non cancérogènes 47
C4.2.2 Effets cancérogènes 49
C4.2.3 Populations à risque 50
C4.3 Limites d'exposition actuelles 50
C4.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 50

C4.3.2 Limtes de l'exposition par inhalation 53
C4.3.3 Limites d'exposition choisies 53
C4.4 Références bibliographiques 55

C5.0 Profil toxicologique du mercure 58
C5.1 Pharmacocinétique 58
C5.2 Toxicologie 60
C5.2.1 Effets non cancérogènes 60
C5.2.2 Effets cancérogènes 61
C5.2.3 Populations à risque 62
C5.3 Limites d'exposition actuelles 62
C5.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 62
C5.3.2 Limites de l'exposition par inhalation 66
C5.3.3 Limites d'exposition choisies 68
C5.4 Références bibliographiques 69

C6.0 Profil toxicologique du thallium 71
C6.1 Pharmacocinétique 71
C6.2 Toxicologie 71
C6.2.1 Effets non cancérogènes 71
C6.2.2 Effets cancérogènes 72
C6.2.3 Populations à risque 72
C6.3 Limites d'exposition actuelles 72
C6.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 72
C6.3.2 Limites de l'exposition par inhalation 75
C6.3.3 Limites d'exposition choisies 75
C6.4 Références bibliographiques 77

C7.0 Profil toxicologique du zinc 78
C7.1 Pharmacocinétique 78
C7.2 Toxicologie 79
C7.2.1 Effets non cancérogènes 79
C7.2.2 Effets cancérogènes 80
C7.2.3 Populations à risque 80
C7.3 Limites d'exposition actuelles 80
C7.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 80
C7.3.2 Limites de l'exposition par inhalation 81
C7.3.3 Limites d'exposition choisies 82
C7.4 Références bibliographiques 83

C8.0 Profil toxicologique des dioxines et furanes 84
C8.1 Limites d'exposition actuelles 84
C8.3.1 Limites de l'exposition par voie orale 84
C8.3.2 Limites de l'exposition par inhalation 86
C8.3.3 Limites d'exposition choisies 87
C8.4 Références bibliographiques 88

Liste des tableaux

Tableau C1-1 Limites d'exposition aux composés de l'arsenic par voie orale 10
Tableau C1-2 Limites d'exposition à des composés d'arsenic par inhalation 11
Tableau C1-3 Limites d'exposition à l'arsenic retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 12
Tableau C2-1 Limites d'exposition au cadmium et à ses composés par voie orale 23
Tableau C2-2 Limites d'exposition au cadmium et à ses composés par inhalation 24
Tableau C2-3 Limites d'exposition au cadmium retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 25
Tableau C3-1 Limites d'exposition au chrome total par voie orale 36
Tableau C3-2 Limites d'exposition au chrome total par inhalation 40
Tableau C3-3 Limites d'exposition au chrome total retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 41
Tableau C4-1 Limites d'exposition aux composés du plomb par voie orale 52
Tableau C4-2 Limites d'exposition aux composés du plomb par inhalation 53
Tableau C4-3 Limites d'exposition aux composés du plomb retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 54
Tableau C5-1 Limites d'exposition aux composés du mercure par voie orale 65
Tableau C5-2 Limites d'exposition aux composés du mercure par inhalation 68
Tableau C5-3 Limites d'exposition au mercure retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 68
Tableau C6-1 Limites d'exposition aux composés du thallium par voie orale 74
Tableau C6-2 Limites d'exposition aux composés du thallium par inhalation 75
Tableau C6-3 Limites d'exposition au thallium retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 76
Tableau C7-1 Limites d'exposition aux composés du zinc par voie orale 81
Tableau C7-2 Limites d'exposition aux composés du zinc par inhalation 82
Tableau C7-3 Limites d'exposition au zinc retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 82
Tableau C8-1 Limites d'exposition aux dioxines et furanes par voie orale 86
Tableau C8-2 Limites d'exposition aux dioxines et furanes par inhalation 86
Tableau C8-3 Limites d'exposition aux dioxines et furanes retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune 87

Annexe AC Profils toxicologiques

On dresse le profil toxicologique de tout produit chimique réputé être une substance chimique potentiellement inquiétante (SCPI). Le profil toxicologique a pour objet de synthétiser la documentation actuelle qui porte sur les effets possibles, tant cancérogènes que non cancérogènes, d'un produit. Le profil toxicologique n'est pas une analyse documentaire exhaustive, mais se veut un résumé des données obtenues auprès d'organismes de confiance, par exemple Santé Canada, l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA – *Environmental Protection Agency* – des É.-U.), l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et la *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) des États-Unis.

Le profil toxicologique examine les effets possibles en fonction de la voie d'exposition. Dans le cas de certains contaminants, la voie par laquelle se produit l'exposition a une incidence directe sur la conséquence de l'exposition. La toxicité potentielle de l'exposition par voie orale et par inhalation est couramment évaluée, alors que les renseignements sur l'exposition par voie cutanée sont limités.

La quantité et la qualité des renseignements provenant d'études effectuées chez les humains et sur les animaux varient énormément d'un contaminant à l'autre et, parfois, on ne peut présenter que des renseignements qualitatifs au sujet de la toxicité de contaminants chez les humains. On peut toutefois, dans certains cas, trouver dans la documentation des limites de l'exposition. En général, on trouve des renseignements au sujet des facteurs pente (FP) ou des risques unitaires (RU) pour évaluer le risque possible de cancérogénicité et au sujet des doses de référence (DR) ou concentrations de référence (CR) pour évaluer les effets non cancérogènes possibles.

Facteur pente (FP) ou risque unitaire (RU)

Pour évaluer les composés cancérogènes, on calcule des facteurs pente ou les risques unitaires, afin d'obtenir une estimation selon la limite supérieure plausible de la probabilité d'une réaction au cours d'une vie. Dans le cas des cancérogènes qui altèrent l'ADN, on suppose qu'il n'y a pas de seuil (c'est-à-dire que toute dose présente un risque).

Dose de référence (DR) ou concentration de référence (CR)

Dans le cas de nombreux effets non cancérogènes, des mécanismes biologiques de protection doivent être surmontés pour que se manifeste un effet néfaste sur la santé découlant de l'exposition chronique à une substance toxique. C'est le concept de « seuil ». On qualifie souvent les non cancérogènes de « substances toxiques générales » en raison de leurs effets sur le fonctionnement de divers systèmes organiques. La dose de référence (DR) ou concentration de référence (CR) est la valeur la plus souvent utilisée pour évaluer les effets non cancérogènes résultant de l'exposition à des substances toxiques. Elle correspond à une estimation du niveau d'exposition quotidienne à une substance chimique de l'ensemble d'une population, y

compris de récepteurs vulnérables, qui ne devrait présenter aucun risque d'effet néfaste notable durant une partie de la vie. On a recours à des facteurs d'incertitude pour élaborer les DR et les CR, afin de tenir compte des incertitudes découlant de l'extrapolation de données comme on en fait habituellement lors d'expériences de contrôle sur les animaux qui doivent servir chez les humains.

C1.0 Profil toxicologique de l'arsenic

Dans sa forme élémentaire, l'arsenic (As) est un métalloïde argenté présent à l'état naturel dans la croûte terrestre. L'arsenic peut présenter quatre états d'oxydation : (-3, arsine), (0, métal), (+3, arsénite) et (+5, arséniate), bien qu'on le retrouve en général sous forme de sulfure d'arsenic inorganique ou sous forme d'arséniates et d'arséniures métalliques. Il peut également y avoir formation de composés d'arsenic organiques, mais ceux-ci sont en général moins toxiques que les composés d'arsenic inorganiques. La plupart des composés d'arsenic sont blancs ou incolores, et n'ont aucun goût. Les composés d'arsenic peuvent avoir différentes solubilités dans l'eau et dans les acides. On dit des composés contenant de l'arsenic qu'ils sont des « arsenicaux ».

L'arsenic inorganique est présent à l'état naturel dans le sol et les pierres et on peut le retrouver dans les environnements aquatiques et terrestres par suite de l'altération par des agents atmosphériques et de l'érosion. Parmi les activités humaines qui libèrent de l'arsenic dans l'environnement, notons l'extraction et le traitement de minerai aurifère et de métaux communs (notamment le cuivre, le plomb, etc.). La fusion de ces métaux peut libérer de l'arsenic dans l'atmosphère sous forme de fines poussières. L'arsenic est également couramment utilisé pour la préservation du bois sous forme d'arséniate de cuivre chromaté. Parmi les autres utilisations industrielles et commerciales des arsenicaux, notons leur utilisation sous forme d'alliage pour améliorer d'autres métaux, ainsi que, dans la production d'accumulateurs au plomb, comme semi-conducteurs et diodes, et comme pesticides en agriculture, surtout dans les champs de coton et les vergers (ATSDR, 2000). On a toutefois interdit l'emploi d'arsenicaux inorganiques en agriculture et on se sert dorénavant d'autres arsenicaux pour les remplacer. L'arsenic est libéré dans l'air lorsqu'on brûle des combustibles fossiles dans des endroits telles des centrales thermiques alimentées au charbon, de même que lors de l'incinération des déchets et autres processus d'élimination.

En général, les modes d'exposition à l'arsenic comprennent l'air, l'eau, les aliments et le sol par voie d'inhalation, d'ingestion et de contact cutané. Les modes d'exposition, y compris l'ingestion de poissons, de fruits de mer et de viandes, ainsi que l'absorption de sol et poussière par les enfants seront vraisemblablement la principale source d'absorption. L'exposition à l'arsenic dans l'eau potable peut s'avérer une source de préoccupation à certains endroits où l'assise rocheuse renferme naturellement des concentrations élevées d'arsenic qui peuvent se dissoudre dans les eaux souterraines, et susciter des concentrations élevées dans l'eau potable. Chaque mode d'exposition

peut comporter l'exposition à différentes formes d'arsenicaux de différentes biodisponibilités, qui peuvent avoir une incidence considérable sur l'absorption supplémentaire. Par exemple, l'arsenic inorganique contenu dans l'eau potable est plus disponible physiologiquement que l'arsenic organique que l'on retrouve dans les poissons.

La question du caractère essentiel de l'arsenic suscite des débats. Certaines données relatives aux animaux appuient l'hypothèse selon laquelle l'arsenic est un élément essentiel, mais aucune donnée n'appuie cette thèse chez les humains. L'agence EPA des É.-U. (1988) a conclu que, si l'arsenic est un élément essentiel, les humains sont exposés à des quantités suffisantes dans l'environnement, car on ne décèle aucune carence d'arsenic chez eux.

C1.1 Pharmacocinétique

L'absorption d'arsenicaux par voie d'exposition orale est en grande partie fonction de leur solubilité dans l'eau, alors que l'absorption d'arsenicaux par inhalation dépend à la fois de leur solubilité et de la dimension de leurs particules. L'absorption par voie cutanée des arsenicaux est mal caractérisée, mais on estime qu'elle est beaucoup moins importante que celle des autres voies d'exposition.

Différentes formes d'arsenic peuvent avoir des solubilités très différentes en cas d'exposition par la voie orale. Par exemple, lorsqu'il est ingéré, on sait, grâce à des expériences de récupération fécale, que l'absorption de la plus grande partie de l'arsenic pentavalent et trivalent soluble a lieu au niveau du tube digestif. Toutefois, les arsenicaux insolubles tels le sulfure d'arsenic et l'hydrogénoarsénate de plomb sont absorbés dans une moindre mesure, à la fois par voie d'exposition orale et par inhalation. Les composés d'arséniate et d'arsénite sont tous très solubles et sont bien absorbés lors d'exposition par voie orale et par inhalation. L'arsenic élémentaire ingéré est mal absorbé dans le tube digestif, alors que les composés d'oxyde d'arsenic sont assez bien absorbés (>80 %) par voie orale et moins bien par inhalation (Santé Canada, 1989).

Par suite de son absorption, l'arsenic peut circuler dans tout le corps en se fixant à l'hémoglobine dans le sang. Dans les 24 heures qui suivent son absorption, l'arsenic se retrouve dans les tissus du foie, des reins, des poumons, de la rate et de la peau (Wickstroem, 1972), bien qu'il s'accumule surtout dans la peau, les os et les muscles. L'arsenic ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique, mais il peut traverser la barrière placentaire exposant ainsi le fœtus en gestation (Gibson et Gage, 1982). Les composés d'arsenic peuvent subir des réactions d'oxydoréduction et se transformer dans le corps humain en forme trivalente et en forme pentavalente de l'arsenic.

Une fois absorbé, l'arsenic trivalent semble subir deux principaux mécanismes d'élimination par l'organisme. Les premier est l'excrétion urinaire rapide des arsenicaux non méthylés de forme trivalente et pentavalente. Le deuxième comprend la

méthylation séquentielle de l'arsenic trivalent en acide monométhylarsonique (AMMA) et en acide diméthylarsinique (ADMA) dans le foie (Lovell et Farmer, 1985; Buchet et Lauwerys, 1985), suivie de l'excrétion rapide dans l'urine. L'arsenic pentavalent doit se transformer en arsenic trivalent avant d'être évacué par l'entremise de ce mécanisme détoxifiant qui semble se saturer lorsque l'apport quotidien dépasse 0,5 mg (Buchet et coll., 1981). Parmi les voies d'élimination secondaires de l'arsenic inorganique, notons les selles, la peau, les cheveux, les ongles et la sueur (CIPR, 1975). On croit que l'élimination des composés d'arsenic organiques se fait rapidement, la plus grande partie de l'arsenic éliminé n'ayant pas été modifié (Santé Canada, 1989). Chez les humains, on estime que la demi-vie des composés d'arsenic inorganiques se situe entre 2 et 40 jours (Pomroy et coll., 1980).

Des études *in vivo* effectuées chez des rats ont démontré que l'arsenic peut induire la synthèse d'une protéine détoxifiante et liant des métaux, une metallothionéine, bien que des études *in vitro* indiquent que l'arsenic se lie beaucoup moins bien que le cadmium ou le zinc, et que seule une petite partie de l'arsenic administré se lie à la métallothionéine (ATSDR, 2000). Plus le composé d'arsenic est toxique, plus grande est sa capacité d'induire la synthèse de la métallothionéine.

C1.2 Toxicologie

Selon sa forme, l'arsenic a différentes toxicités chez les humains. Chez les humains, l'hydrogène arsénié est considéré comme étant la forme la plus toxique de l'arsenic, suivie des arsénites trivalents, des arséniates pentavalents et des composés d'arsenic organiques en ordre décroissant de toxicité. L'exposition aiguë et chronique aux arsenicaux donne lieu à différentes conséquences toxicologiques, tout comme l'exposition chronique par voie orale et par inhalation. Les données portant sur les animaux indiquent que la possibilité de risque à la santé que présentent les composés d'arsenic organiques, les arséniates de méthyle et de phényle en particulier, ne doit pas être négligée, car les humains peuvent être exposés à d'importantes quantités en raison de leur application répandue en agriculture.

C1.2.1 Effets non cancérogènes

Une exposition orale à l'arsenic peut provoquer, entre autres l'irritation de l'appareil gastro-intestinal, une neuropathie périphérique, des lésions vasculaires, l'anémie et des maladies de la peau. Les données obtenues auprès de personnes ayant subi une exposition aiguë à de l'eau de puits contaminée révèlent que l'arsenic peut causer des troubles gastro-intestinaux, de la douleur, de l'insensibilité et des picotements dans les extrémités, des faiblesses et des crampes musculaires, ainsi que des rougeurs et des maladies de la peau (Santé Canada, 1989). On estime que la dose létale d'exposition à l'arsenic par voie orale oscille entre 50 et 300 mg. Des effets graves ont été signalés par suite d'une exposition orale d'aussi peu que 20 mg, bien que certaines personnes aient également survécu à l'absorption de 10 g (Santé Canada, 1993) d'arsenic.

Des effets non cancérogènes sur la santé ont été documentés dans des études réalisées auprès de populations de Taiwan (Tseng, 1977; Tseng et coll., 1968), du Chili (Zaldivar, 1980; Zaldivar et Ghai, 1980; Borgono et Greiber, 1971), des États-Unis (É.-U.; Valentine et coll., 1982), du Mexique (Cebrian et coll., 1983) et du Canada (Hindmarsh et coll., 1977) qui ont été exposées de manière chronique à de l'arsenic dans l'eau potable. Les affections cutanées telles les lésions cutanées, l'hyperpigmentation, les verrues et l'hyperkératose étaient les effets sur la santé les plus couramment observés, et elles apparaissaient après une exposition d'au moins cinq ans (Santé Canada, 1989). Parmi les autres effets non cancérogènes observés, notons une neuropathie périphérique et des désordres vasculaires périphériques. Des études s'appuyant sur, en moyenne, sept ans d'exposition à de l'arsenic dans l'eau potable chez une population d'Antofagasta au Chili a révélé toute une gamme d'effets sur la santé auxquels les enfants sont particulièrement vulnérables. Parmi les effets observés chez les enfants de moins de seize ans, notons des affections cutanées, des effets sur l'appareil respiratoire (coryza chronique), de la toux, des maladies broncho-pulmonaires, des effets sur l'appareil cardio-vasculaire (infarctus du myocarde et désordres vasculaires périphériques), ainsi que des troubles gastro-intestinaux (Zaldivar, 1980; Zaldivar et Ghai, 1980). La plus importante étude épidémiologique au sujet de l'arsenic (selon Santé Canada, 1989) a été effectuée à Taiwan auprès d'une population exposée par l'entremise d'eau de puits (Tseng, 1977). Les résultats de l'étude ont clairement établi une relation dose-effet entre l'exposition à l'arsenic et la fréquence des effets sur la santé, notamment des lésions cutanées et une vasculopathie périphérique, nommée la « maladie du pied noir », qui mène à la gangrène du pied. Les résultats de l'étude sont toutefois équivoques en raison de plusieurs facteurs de confusion, dont le fait qu'on ne tienne pas compte d'autres sources d'exposition de la population à l'arsenic.

Certaines preuves ambiguës découlant d'études épidémiologiques indiquent qu'une exposition chronique à l'arsenic par voie orale ou par inhalation peut entraîner la mort par suite de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (Santé Canada, 1993). Une étude réalisée en Nouvelle-Écosse auprès d'un petit groupe de personnes exposées à des concentrations d'arsenic supérieures à 0,05 mg/l dans l'eau de puits a révélé quelques effets neurologiques (Hindmarsh et coll., 1977), alors que d'autres études n'ont décelé aucun effet neurologique néfaste. L'exposition à l'arsenic par voie orale a causé des effets hématologiques, dont l'anémie et la leucémie, par suite d'exposition aiguë, intermédiaire et chronique lorsque les doses dépassent le niveau de 0,07 mg/kg-j (ATSDR, 2000). À la suite d'exposition en milieu de travail à des concentrations inconnues, on a observé des effets hématopoïétiques qui sont peut-être réversibles (Santé Canada, 1993). Une étude non corroborée a révélé une possible détérioration du système immunitaire par suite d'exposition à de l'eau potable contaminée à l'arsenic à des niveaux de 0,39 mg/l (Santé Canada, 1993).

Il n'y a aucune preuve concluante en ce qui a trait aux effets possibles sur les fonctions de la procréation découlant de l'exposition à l'arsenic dans de l'eau potable. Une étude permet de croire à la possibilité d'un lien entre l'exposition de la mère à de l'arsenic

dans l'eau potable et l'augmentation des cas de coarctation de l'aorte, une maladie congénitale du cœur (Zierler et coll., 1988). Toutefois, on ne tient pas compte de plusieurs facteurs de confusion dans cette étude (Santé Canada, 1993). Une autre étude laisse supposer que les risques de fausses-couches sont plus élevés par suite d'exposition à l'arsenic présent dans l'eau potable (Aschengrau, 1989); toutefois, cette étude comportait aussi des facteurs de confusion qui n'ont pas permis d'en arriver à des résultats concluants.

Selon un nombre limité d'études chez les humains, l'exposition à l'arsenic par voie d'inhalation peut provoquer l'irritation des voies respiratoires, des nausées et des effets cutanés. Des études en milieu de travail ont démontré que les travailleurs exposés de façon chronique à l'arsenic dans l'air avaient connu des effets dermatologiques néfastes, notamment l'hyperkératose, l'hyperpigmentation et des lésions cutanées (*British Industrial Biological Research Association*, 1990), alors que l'exposition à de l'arsenic inorganique dans l'air avait causé l'irritation du nez et de la gorge, l'inflammation du larynx, des bronchites et la perforation de la cloison nasale (ATSDR, 2000). Certains indices permettent de croire que l'exposition à la poussière de trioxyde de diarsenic par voie d'inhalation entraîne des effets cardiovasculaires (MEO, 2001).

Selon un nombre très limité d'études, l'exposition à l'arsenic par voie cutanée peut causer une irritation locale et une dermatite.

C1.2.2 Effets cancérogènes

Parmi les effets possibles de l'exposition à l'arsenic par voie orale, notons le cancer de la peau, de la vessie, des reins, du foie ou des poumons. Des études à l'échelle de la population de Taiwan ont relevé des cas de cancer de la peau, y compris le carcinome spinocellulaire, le carcinome basocellulaire et la maladie de Bowen chez des personnes ayant subi une exposition chronique à l'arsenic dans de l'eau potable pendant environ 25 ans (Tseng, 1977; Tseng et coll., 1968). Plus particulièrement, la plus importante étude épidémiologique au sujet de l'arsenic (selon Santé Canada, 1989) a établi clairement une relation dose-effet entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau de puits et la fréquence du cancer de la peau (Tseng, 1977). Les résultats de l'étude sont toutefois équivoques en raison de plusieurs facteurs de confusion, dont le fait qu'on ne tienne pas compte d'autres sources d'exposition à l'arsenic de la population. On a rapporté des cancers de la peau et la possibilité de cancer d'autres organes dans des populations au Chili (Zaldivar, 1980; Zaldivar et Ghai, 1980; Borgono et coll., 1971), aux É.-U. (Valentine et coll., 1982), au Mexique (Cebrian et coll., 1983) et au Canada (Hindmarsh et coll., 1977) qui avaient été exposées de manière chronique à de l'arsenic dans l'eau potable.

L'exposition à l'arsenic par inhalation peut faire augmenter le nombre de cancers du poumon chez les humains. Des données issues de nombreuses études épidémiologiques et d'études de cas auprès de personnes qui travaillent dans des

fonderies ou des usines de production de pesticides à l'arsenic soutiennent qu'il y a un lien entre l'exposition à l'arsenic non organique par inhalation et le cancer de l'appareil respiratoire. On s'est toutefois contenté des données issues de trois études dans des fonderies pour calculer une relation quantitative entre l'exposition et l'excès de risque de cancer de l'appareil respiratoire. Deux des études, celles menées à la fonderie de Tacoma dans l'État de Washington et à la fonderie Anaconda au Montana, ont révélé une relation entre la mortalité attribuable à des cancers de l'appareil respiratoire et l'exposition à l'arsenic (Enterline et coll., 1987; Higgins et coll., 1986). Le tabagisme a cependant pu constituer un facteur de confusion dans ces deux études, alors que, dans une des études, l'exposition au dioxyde de soufre a pu aussi causer de la confusion. L'autre étude, celle menée à la fonderie de Ronnskar en Suède, a révélé une relation entre la mortalité attribuable à des cancers du poumon et l'exposition à l'arsenic, bien que l'ampleur de l'exposition ait eu plus d'incidence que la durée de l'exposition sur la mortalité attribuable au cancer du poumon. Là encore, le tabagisme a pu être un facteur de confusion (Jarup et coll., 1989).

Santé Canada (1993) a établi que les composés d'arsenic inorganiques peuvent être cancérogènes chez les humains et l'a classé dans le Groupe I de sa classification. L'agence EPA des É.-U. (2004) a jugé qu'il y a suffisamment de preuves pour établir que l'arsenic inorganique est cancérogène chez les humains (A).

C1.2.3 Populations à risque

Étant donné que l'on croit que l'arsenic est méthylé dans le foie lors du métabolisme, ce qui aurait une incidence sur sa toxicité, les populations particulièrement vulnérables par rapport aux arsenicaux pourraient comprendre ces personnes dons la capacité de méthylation est réduite. La réduction de la capacité du foie à méthyler les composés pourrait être due à une carence alimentaire en produits contenant de la choline ou des méthionines, vu que ces molécules apportent du méthyle. Les conditions génétiques qui pourraient avoir une incidence sur les enzymes agissant dans la méthylation pourraient aussi causer une plus grande vulnérabilité face à la toxicité de l'arsenic (ATSDR, 2000).

C1.3 Limites d'exposition actuelles

C1.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C1-1.

Non cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une dose de référence pour la voie orale (DR) de 0,0003 mg/kg-j d'arsenic inorganique, dosage qui s'appuie sur une dose minimale pour un effet nocif observé (DMENO ou, en anglais, *Lowest observed adverse effect level,*

LOAEL) de 0,014 mg/kg-j dans le cas d'exposition chronique par voie orale à l'arsenic dans l'eau de puits établi dans une étude taiwanaise (Tseng et coll., 1968; Tseng, 1977). L'étude aurait aussi pu comprendre d'autres modes d'exposition, dont la nourriture; la EPA des É.-U. (2004) a donc présumé que l'arsenic absorbé par la consommation de patates douces et de riz comptait pour 0,002 mg/jour, qu'on consommait 4,5 L d'eau par jour et que le poids corporel était de 55 kg. La conséquence toxicologique est l'hyperpigmentation, la kératose et de possibles complications vasculaires. On a recours à un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte de la variabilité d'une personne à une autre et du manque de données relatives à la toxicité sur la procréation. On rapporte que la confiance globale à l'endroit de la DR est moyenne.

L'agence ATSDR (2000) donne un niveau de risque minimal (NRM) de 0,005 mg/kg-j pour une exposition aiguë à l'arséniate de calcium par voie orale, niveau qui s'appuie sur une DMENO de 0,05 mg/kg-j tirée d'une étude de cas d'empoissonnement chez des humains qui avaient connu une exposition épisodique à de la sauce soya. Les conséquences toxicologiques ou les effets graves sont des œdèmes au visage et des symptômes gastro-intestinaux. On se sert d'un facteur d'incertitude de 10; étant donné qu'on a eu recours à une DMENO pour calculer le NRM, et de 1 pour tenir compte de la variabilité entre humains.

L'agence ATSDR (2000) donne un deuxième NRM de 0,0003 mg/kg-j dans le cas de l'exposition chronique par voie orale à l'arsenic dans l'eau de puits; ce NRM provient d'une étude taiwanaise (Tseng, 1977; Tseng et coll., 1968), quoi qu'elle ait aussi pu comprendre d'autres modes d'exposition, notamment les aliments. Le NRM se fonde sur une dose sans effet nocif observé (DSENO ou, en anglais, *No observed adverse effect level*, NOAEL) de 0,0008 mg/kg-j, et la conséquence toxicologique aboutit à des problèmes de la peau telle l'hyperpigmentation, la kératose et des lésions cutanées observés dans le cas des deux DMENO. On a recours à un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte de la variabilité entre les humains.

Santé Canada (2003, 1996) ne donne pas de limites d'exposition en ce qui a trait aux effets non cancérogènes de l'arsenic. La Direction des aliments de Santé Canada a cependant adopté un apport hebdomadaire acceptable provisoire (AHAP) de 15 µg/kg établi par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA, *Joint Expert Committee on Food Additives*) en 1988 (OMS, 1996). Cela équivaut à une DR (ou à une dose journalière admissible, DJA) de 0,002 mg /kg-j. Du point de vue toxicologique, la justification du choix de cette DR, y compris de sa conséquence, n'est pas claire. La DR est cependant destinée à l'exposition chronique étant donnée qu'elle a été calculée à partir d'une DJA de l'OMS.

<u>Cancérogène</u>

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne pour le cancer de la bouche un facteur pente de 1,5 par (mg/kg-j) et un risque unitaire relatif à l'eau potable de 0,05 par (mg/L) de cancer de la peau. Cela s'appuie sur une formulation en fonction de la durée et des doses du modèle multi-degrés qu'on a appliqué aux données d'une étude taiwanaise de

l'exposition chronique à de l'arsenic dans l'eau potable (Tseng, 1977; Tseng et coll., 1968). On a présumé, entre autres que les personnes étaient exposées à l'arsenic depuis leur naissance, que les hommes consommaient 3,5 L d'eau potable par jour et, les femmes, 2,0 L/jour, et que le risque de cancer de la peau était, chez les gens vivant aux É.-U., égal à celui des gens de Taiwan. On a ajusté les doses pour tenir compte des différences en matière de consommation d'eau et de poids corporel entre la population de Taiwan et celle des É.-U. L'agence EPA des É.-U. (2004) signale plusieurs incertitudes associées à l'utilisation de ce facteur pente émanant des études de Tseng et coll. (1968) et de Tseng (1977) . Notons parmi ces incertitudes le fait que les taux de cancer de la peau aient pu être sous-estimés étant donné la mortalité concurrentielle découlant de la maladie du pied noir; que la population aurait pu être exposée à d'autres sources d'arsenic dont le facteur pente ne tient pas compte (dans des milieux telle la nourriture); qu'il y a de l'incertitude en ce qui a trait à la consommation d'eau potable, et que la variabilité au fil du temps des concentrations d'arsenic dans certains puits n'est pas connue.

L'agence ATSDR (2000) indique des doses à effet cancérogène (DEC) oscillant entre 0,0075 mg/kg-j et 0,022 mg/kg-j dans le cas du risque de cancer de la peau découlant d'une exposition humaine chronique à des composés d'arsenic dans l'eau potable. La durée de l'exposition variait de plus d'un an à une exposition permanente. On donne aussi d'autres doses à effet cancérogène pour d'autres conséquences cancérogènes découlant d'une exposition par voie orale à des composés d'arsenic, notamment des cancers de la vessie, des poumons, du foie, des reins et du conduit urinaire.

Santé Canada (1996) donne une dose tolérable$_{05}$ (DT_{05}) d'arsenic de 0,844 mg/L chez les femmes et de 0,905 mg/L chez les hommes, en se basant sur le risque de cancer de la peau indiqué par une étude épidémiologique taiwanaise de l'exposition à l'arsenic dans l'eau potable (Tseng, 1977; Tseng et coll., 1968). Santé Canada (2003) calcule la TD_{05} moyenne et la convertit en facteur pente de la voie orale de 2,8 par (mg/kg-j) en se servant d'un taux d'absorption d'eau standard de 1,5 L/jour et d'un poids corporel standard de 70,7 kg. La conséquence toxicologique envisagée était très vraisemblablement le cancer de la peau; cela n'est toutefois pas explicitement énoncé. Dans la plus récente analyse des données présentées par Santé Canada (2004), les modèles des risques de cancer qui s'appuient sur les données taiwanaises ont été actualisés (Morales et coll., 2000). On a complété une évaluation des indices de cancérogénicité dans le cas des cancers du foie, des poumons, de la vessie et des reins. On a estimé que les risques à vie de cancer chez la population générale du Canada associés à l'absorption de 1 µg/L d'arsenic dans l'eau potable oscillent entre $4,5 \times 10^{-6}$ (en se basant sur le cancer des reins chez les hommes) à $2,2 \times 10^{-5}$ (en se basant sur le cancer du poumon chez les femmes) (Santé Canada, 2004). S'appuyant sur le la limite supérieure de confiance à 95 %, on peut établir un facteur pente de 1,2 $(mg/[kg\text{-}j])^{-1}$ pour la voie orale.

Tableau C1-1 Limites d'exposition aux composés de l'arsenic par voie orale

Substances arsenicales	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Arséniate de calcium	0,005 mg/kg-j	Aiguë	Œdème au visage, symptômes gastro-intestinaux (chez les humains)	ATSDR, 2000
Arsenic	0,0003 mg/kg-j	Chronique	Hyperpigmentation, kératose, lésions cutanées (chez les humains)	ATSDR, 2000
Arsenic inorganique	0,0003 mg/kg-j	Chronique	Hyperpigmentation, kératose et de possibles complications vasculaires (chez les humains)	EPA des É.-U., 2004
Arsenic	0,002 mg/kg-j	Chronique	Données peu accessibles	OMS, 1996 et la Direction des aliments de Santé Canada
Effets cancérogènes				
Composés d'arsenic	0,0075 à 0,022 mg/kg-j	Chronique	Cancer de la peau (chez les humains; dose à effet cancérogène)	ATSDR, 2000
Arsenic inorganique	1,5 par (mg/kg-j)	Chronique	Cancer de la peau (chez les humains)	EPA des É.-U., 2004
Arsenic	2,8 par (mg/kg-j)	Chronique	Cancer de la peau, bien que non indiqué explicitement (chez les humains)	Santé Canada, 2003
Arsenic	1,2 par (mg/kg-j)	Chronique	Cancer du poumon (chez les humains)	Santé Canada, 2004

C1.3.2 Limtes de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C1-2.

Non cancérogène

Les agences ATSDR et EPA des É.-U., ainsi que Santé Canada ne donnent pas de limites d'exposition relatives aux effets non cancérogènes découlant de l'exposition à l'arsenic par inhalation.

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne pour l'inhalation un risque unitaire de 4,3 par (mg/m^3). Cela se fonde sur des études en milieu de travail auprès de travailleurs masculins à la fonderie Anaconda dans le Montana et à la fonderie ASARCO à Tacoma (Washington) qui ont indiqué un risque accru de cancer du poumon par suite d'exposition à l'arsenic par inhalation. Pour générer le facteur pente, on s'est servi de la méthode d'extrapolation faisant appel au modèle linéaire du risque absolu alors qu'une

moyenne géométrique des différents risques unitaires tirés de chacune des études a servi à calculer le risque unitaire de l'EPA des É.-U. (2004). On ne devrait pas recourir à ce risque unitaire si la concentration dans l'air dépasse 0,002 mg/m^3, puisqu'il n'est pas peut-être pas approprié au delà de cette concentration.

L'agence ATSDR (2000) indique des doses à effet cancérogène (DEC) qui oscillent entre 0,05 mg/m^3 et 0,38 mg/m^3 pour le risque de cancer du poumon découlant d'une exposition humaine chronique à l'arsenic trivalent (As+3). La durée de l'exposition varie entre trois mois et trente ans.

Santé Canada (2003) donne pour l'inhalation un facteur pente de 28 par (mg/kg-j). Ce facteur a été calculé à partir de renseignements de Santé Canada (1993) où on présente trois différentes DT_{05}, soit de 7,83 mg/m^3, de 10,2 mg/m^3 et de 50,5 mg/m^3 qui s'appuient sur les trois études en milieu de travail indiquées plus haut auprès de travailleurs aux fonderies de Tacoma, Anaconda et Ronnskar. On s'est servi de courbes dose-réponse élaborées pour les trois études, ainsi que de taux de mortalité par cancer du poumon ajustés selon l'âge pour le Canada afin d' établir l'excès de risque de cancer de l'appareil respiratoire. Le facteur pente a été calculé à partir de ces trois DT_{05}, mais on ne sait pas exactement de quelle manière.

Tableau C1-2 Limites d'exposition à des composés d'arsenic par inhalation

Substances arsenicales	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Arsenic	--[1]	--	--	--
Effets cancérogènes				
Arsenic trivalent (As+3)	0,05 à 0,38 mg/m^3	Diverses	Cancer du poumon (chez les humains; dose à effet cancérogène)	ATSDR, 2000
Arsenic non organique	4,3 par (mg/m^3) ou 15 par (mg/kg-j)	Chronique	Cancer du poumon (milieu de travail)	EPA des É.-U., 2004
Arsenic	28 par (mg/kg-j)	Chronique	Cancers de l'appareil respiratoire (milieu de travail)	Santé Canada, 2003

Remarque : -- Aucune donnée.

C1.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C1-3 présente les valeurs toxicologiques de référence retenues pour servir dans l'Étude sur la santé dans la région de Belledune.

Tableau C1-3 Limites d'exposition à l'arsenic retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR	Unités	Conséquence	Référence
Arsenic	Voie orale	Non cancérogène	0,002	mg/kg-j	Inconnue	Direction des aliments de Santé Canada
	Voie orale	Cancérogène	1,2	$(mg/kg\text{-}j)^{-1}$	Cancer du poumon	Santé Canada, 2004
	Inhalation	Cancérogène	28	$(mg/kg\text{-}j)^{-1}$	Cancer du poumon (inhalation, exposition professionnelle chez des humains)	Santé Canada, 2003

C1.4 Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Arsenic*, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., Service de santé publique, Atlanta (Géorgie). Dernière mise à jour en septembre 2000. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html (consulté le 8 octobre 2004).

ASCHENGRAU, A., S. ZIERLER et A. COHEN. « Quality of Community Drinking Water and the Occurrence of Spontaneous Abortion », *Arch. Environ. Health*, vol. 44, nº 283 (1989).

BORGONO, J.M. et R. GREIBER. « Epidemiological Study of Arsenicism in the City of Antofagasta », dans *Trace Substances in Environmental Health*, V.D.D. Hemphill (éd.), University of Missouri, Columbia (Missouri), 1971, p. 13.

BRITISH INDUSTRIAL BIOLOGICAL RESEARCH ASSOCIATION. *The Toxicity of Inorganic Arsenic*, rapport non publié commandé par la Direction de l'hygiène du milieu, Santé et Bien-être Canada, Ottawa, 1990.

BUCHET, J.P. et R. LAUWERYS. « Study of Inorganic Arsenic Methylation by Rat Liver in vitro: Relevance for the interpretation of observations in man », *Arch. Toxicol.*, vol. 57, nº 125 (1985).

BUCHET, J.P., R. LAUWERYS et H. ROELS. « Urinary Excretion of Inorganic Arsenic and its Metabolites after Repeated Ingestion of Sodium Metaarsenite by Volunteers », *Int. Arch. Occup. Environ.*, vol. 48, nº 111 (1981).

CEBRIAN, M.E., A. ALBORES, M. AGUILAR et E. BLAKELY. « Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico », *Hum. Toxicol.*, vol. 2, nº 121 (1983).

ENTERLINE, P.E., V.L. HENDERSON et G.M. MARSH. « Exposure to Arsenic and Respiratory Cancer: A Reanalysis », *Am J Epidemiol*, vol. 125, nº 6 (1987), p. 929-938.

GIBSON, R.S. et L.A. GAGE. « Changes in Hair Arsenic Levels in Breast and Bottle Fed Infants during the First Year of Infancy », *Sci. Total Environ.*, vol. 26, nº 33 (1982).

SANTÉ CANADA, 2004. *L'arsenic dans l'eau potable*, document de consultation publique, préparé par le Comité fédéral-provincial territorial sur l'eau potable.

SANTÉ CANADA. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, 3 octobre 2003.

SANTÉ CANADA. *Concentrations/doses journalières admissibles et concentrations/doses tumorigènes des substances d'intérêt prioritaire calculées en fonction de critères sanitaires*, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ontario), 1996. ISBN 0-662-81394-4

SANTÉ CANADA ET ENVIRONNEMENT CANADA, 1993. « Liste des substances d'intérêt prioritaire : rapport d'évaluation – l'arsenic et ses composés », *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. ISBN 0-662-98224-X. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/larsenic_et_ses_composes.pdf (consulté le 8 octobre 2004).

SANTÉ CANADA. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – documentation à l'appui pour l'arsenic*, Ottawa (Ontario), février 1989. Révisées en août 1992. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/arsenic.pdf (consultées le 8 octobre 2004).

HIGGINS, I.T.T., M.S. OH, K.L. KRYSTON, C.M. BURCHFIEL et N.M. WILKINSON. *Arsenic Exposure and Respiratory Cancer in a Cohort of 8044 Anaconda Smelter Workers: A 43-year Follow-up Study*, préparée pour la Chemical Manufacturers' Association et la Smelters Environmental Research Association, 1986. Non publié.

HINDMARSH, J.T., O.R. MCLETCHIE, L.P.M. HEFFERMAN, O.A. HAYNE, H.A. ELLENBERGER, R.F. MCCURDY et H.J. THIEBAUX. « Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism », *J. Anal. Toxicol.*, vol. 1, nº 270, (1977).

COMMISSION INTERNATIONALE DE PROTECTION RADIOLOGIQUE (CIPR). *Report of the Task Group on Reference Man*, publication nº 23 de la CIPR, Pergamon Press, Oxford, 1975.

JÄRUP L., G. PERSHAGEN et S. WALL. « Cumulative Arsenic Exposure and Lung Cancer in Smelter Workers: A Dose-Response Study », *Am J Ind* Med, vol. 15 (1989), p. 31-41.

LOVELL, M.A. ET J.G. FARMER. « Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds », *Hum. Toxicol.*, vol. 4, nº 203 (1985).

MORALES, K.H., L. RYAN, T.L. KUO, M.M. WU et C.J. CHEN. « Risk of Internal Cancers from Arsenic in Drinking Water », *Environ. Health Perspect.*, vol. 108 (2000), p. 955-661. Cité par Santé Canada (2004).

MINISTÈRE DE L'ENVIRONNEMENT DE L'ONTARIO (MEO). *Soil Investigation and Human Health Risk Assessment Report for the Rodney St. Community, Port Colborne*, annexes, octobre 2001.

POMROY, C., S.M. CHARBONNEAU, S. MCCULLOUGH et G.K.H. TAM. « Human Retention Studies with ^{74}As », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 53 (1980), p. 550.

TSENG, W.P. « Effects and Dose-Response Relationships of Cancer and Blackfoot Disease With Arsenic », *Environ Health Perspect.*, vol. 19 (1977), p. 109-119.

TSENG, W.P., H.M. CHU, S.W. HOW et coll. « Prevalence of skin cancer in an endemic area

of chronic arsenicism in Taiwan », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 40 (1968), p. 453-463.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). « Arsenic », *Integrated Risk Information System (IRIS – système intégré d'information sur les risques)*, 2004. Banque de données en ligne. Bureau de critères de santé environnementale et d'évaluation, Bureau de santé et d'évaluation de l'environnement, Cincinnati (Ohio). Évaluation de la DR par voie orale révisée la dernière fois en février 1993; évaluation de la cancérogénicité révisée la dernière fois en avril 1998. http://www.epa.gov/iris/ (consultée le 8 octobre 2004).

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). *Special report on ingested inorganic arsenic. Skin Cancer; Nutritional Essentiality*, rapport nº EPA-625/ S13/003, Risk Assessment Forum, Washington (district fédéral de Columbia), 1988.

VALENTINE, J.L., D.S. CAMPION, M.D. SCHLUCHTER et F.J. MASSEY. « Arsenic effects on human nerve conduction », dans *Proceedings of the 4th International Symposium on Trace Element Metabolism in Man and Animals*, symposium tenu à Perth (Australie de l'Ouest), du 11 au 15 mai 1982; J.M. Gawthorne, J.M. Howell et C.L. White (éditeurs), Springer-Verlag, Berlin, p. 409.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). *Recommandations pour la qualité de l'eau*, 2e édition, « vol. 2 : Health criteria and other supporting information », Genève, 1996. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html (consultées le 8 octobre 2004).

WICKSTROEM, G. « Arsenic in the ecosystem of man », *Work Environ. Health*, vol. 9, nº 2 (1972).

ZALDÍVAR, R. « A Morbid Condition Involving Cardio-Vascular, broncho-pulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure », *Zentralbl. Bakteriol., I. Abt. Orig. B*, vol. 170 (1980), p. 44.

ZALDÍVAR, R. et G.L. GHAI. « Clinical epidemiological studies on endemic chronic arsenic poisoning in children and adults, Including Observations on Children with High- and Low-Intake of Dietary Arsenic », *Zentralbl. Bakteriol. Hyg., I. Abt. Orig. B*, vol. 170 (1980), p. 409.

ZIERLER, S., M. THEODORE, A. COHEN et K.J. ROTHMAN. « Chemical Quality of Maternal Drinking Water and Congenital Heart Disease », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 17 (1988), p. 589.

C2.0 Profil toxicologique du cadmium

Le cadmium (Cd) est un métal mou d'un blanc argenté présent à l'état naturel dans la croûte terrestre. Le cadmium se retrouve souvent sous la forme de minéral combiné à d'autres éléments, par exemple l'oxyde de cadmium, le chlorure de cadmium, le sulfure et le sulfate de cadmium, ainsi que le carbonate de cadmium. En milieu naturel, on retrouve surtout le cadmium sous forme de minéral lié à d'autres métaux tels le zinc, le plomb et le cuivre. C'est pourquoi on extrait en général le cadmium conjointement avec d'autres métaux. On se sert du cadmium dans l'industrie et dans des produits destinés à la consommation associés surtout aux piles, aux pigments, aux revêtements métalliques, aux plastiques et aux alliages métalliques. Dans ce rapport, l'expression « composés de cadmium » se rapporte à des minéraux de cadmium inorganiques et ne comprend pas les composés organiques de cadmium.

Les composés de cadmium se dissolvent dans l'eau à divers degrés et, habituellement, les sulfates et les chlorures de cadmium sont les plus hydrophiles. Les activités naturelles qui relâchent du cadmium dans l'environnement comprennent, entre autres l'altération atmosphérique du sol, de l'argile et du substrat rocheux, ainsi que les feux de forêt et les éruptions volcaniques. Les activités humaines qui sont à la source d'émission de cadmium sont, entre autres : les activités minières, y compris la fusion et l'affinage de métaux, les sources fixes et mobiles qui brûlent des combustibles fossiles, l'incinération de déchets domestiques, ainsi que l'application de boues d'épuration et d'engrais aux récoltes.

Parmi les voies d'exposition au cadmium qui peuvent être importantes chez les humains, notons l'ingestion d'aliments et le tabagisme. On rapporte que les légumes feuillus, les pommes de terre, ainsi que les mollusques et crustacés contiennent les niveaux de cadmium les plus élevés, alors que le tabagisme peut être d'un apport substantiel à l'absorption de cadmium; certains fumeurs peuvent doubler leur absorption quotidienne de cadmium comparativement à la population en général. On peut compter parmi les autres voies d'exposition possibles l'inhalation, ainsi que l'absorption de sol et d'eau.

C2.1 Pharmacocinétique

Le mode d'exposition et la forme du composé de cadmium peuvent avoir une grande incidence sur l'absorption et la répartition du cadmium dans l'organisme. Le mécanisme agissant par l'entremise du cation cadmium reste toutefois le même.

L'organisme absorbe environ 5 p. 100 du cadmium ingéré dans les aliments ou l'eau (Santé Canada [1986] indique de 4 p. 100 à 7 p. 100), la plupart du cadmium traversant le tube digestif sans se faire absorber. Le cadmium peut aussi s'absorber par nettoyage

mucocilaire des poumons. Lors de son absorption, le cadmium passe de l'intérieur du conduit pulmonaire aux muqueuses, puis se rend dans le sang. L'absorption du cadmium dans le tube digestif peut être influencée par l'interaction avec d'autres métaux, par exemple le fer, le calcium, le chrome, le magnesium et le zinc, ou avec des protéines telles des enzymes qui contiennent du glutathion et du sulfhydryle. Ces interactions peuvent survenir dans les aliments ou dans l'eau ingérés, ou à l'intérieur des cellules de l'organisme. Les niveaux de métaux et de protéines présents dans le corps peuvent varier selon l'âge et l'état physiologique – par exemple, des carences nutritionnelles en fer ou en calcium peuvent susciter une plus grande absorption de cadmium (ATSDR, 1999).

Une fois inhalées, une fraction des particules se déposent dans le tractus respiratoire, alors que le reste est expiré. Les fines particules inhalées ont tendance à pénétrer profondément dans les poumons et à se déposer dans les alvéoles, alors que les particules plus grosses ont tendance à demeurer dans les voies respiratoires supérieures et sont souvent retirées des poumons par nettoyage mucociliaire. Dans l'air, les composés de cadmium sont habituellement associés à de fines particules en suspension et une petite partie du cadmium inhalé peut ainsi se rendre aux alvéoles où se produit l'absorption. Une plus petite partie du cadmium reste dans les voies respiratoires supérieures où une certaine absorption peut se produire dans le cas des composés de cadmium solubles. L'organisme absorbe environ 25 p. 100 des composés de cadmium inhalés, alors que l'absorption de cadmium inhalé en fumant peut être plus importante étant donnée l'abondance de fines particules (ATSDR, 1999).

L'organisme absorbe très peu de composés de cadmium par la peau, soit environ 0,5 p. 100.

La plus grande partie du cadmium absorbé s'accumule dans le foie et dans les reins. Les reins accumuleront plus de cadmium que le foie lors d'exposition chronique à des doses moins élevées, alors que le foie pourra en accumuler davantage lors d'exposition aiguë à de fortes doses. On trouve très peu de cadmium dans le foie et dans les reins des nouveaux-nés, mais le cadmium s'accumule dans ces organes avec l'âge.

On ne croit pas que l'ion de cadmium (+2) subisse une conversion métabolique directe quelconque après son absorption. Il se distribue dans l'organisme fixé à l'albumine qui transporte la protéine plasmatique, pour se rendre ainsi au foie. Le foie contient quantité de métallothionéines (protéines détoxifiantes qui fixent les métaux) qui fixent le cadmium. Fixé aux métallothionéines, le cadmium entre alors à nouveau dans le sang, se rendant ainsi jusqu'aux reins. On retient actuellement l'hypothèse que des lysosomes dans les reins dissocient ces molécules complexes, ce qui relâche du cadmium libre dans les reins où il induit la synthèse de métallothionéines à même les reins. On croit que les métallothionéines peuvent aussi être induites dans d'autres tissus de l'organisme quand l'exposition au cadmium (ainsi qu'à d'autres métaux, à des subtances organiques et au stress physiologique) survient. Par exemple, l'induction des métallothionéines peut survenir dans les poumons après inhalation de cadmium et elle peut aussi se produire dans l'intestin après ingestion de cadmium (ATSDR, 1999).

Le cadmium ingéré directement, ou celui qui a été pénétré dans l'organisme après renvoi des poumons, et qui n'est pas assimilé par l'organisme est éliminé surtout par les selles, alors que le cadmium assimilé s'élimine lentement par les selles et par l'urine. On a démontré qu'environ 50 p. 100 du cadmium de la mère peut traverser le placenta pour se rendre au fœtus, alors que de 5 p. 100 à 10 p. 100 du cadmium du sang de la mère qui allaite peut être expulsé dans le lait maternel (ATSDR, 1999).

Le cadmium peut rester longtemps dans l'organisme; des études sur des animaux ont indiqué des demi-vies qui vont de quelques mois à plusieurs années. Les estimations de la demi-vie du cadmium dans les reins humains varient de 6 à 38 ans, alors que celles dans le foie humain oscillent entre 4 et 19 ans (ATSDR, 1999).

C2.2 Toxicologie

On croit que, quand les protéines métallothionéines se saturent de cadmium (et autres ligands) et que des quantités excessives de cadmium libre s'amassent dans les reins, il peut en résulter des dommages aux reins. On pense donc que la toxicité du cadmium est liée aux ions libres et non fixés de cadmium. Les métallothionéines participent au processus de detoxification de cadmium et l'organisme dispose d'un mécanisme qui régit automatiquement les niveaux de cadmium – induction de la synthèse de métallothionéines fixatrices de cadmium quand les niveaux s'élèvent et aucune induction quand les niveaux sont faibles.

C2.2.1 Effets non cancérogènes

L'exposition aiguë au cadmium par inhalation ou par voie orale, tant chez les humains que chez les animaux, peut causer la mort en détruisant la membrane des cellules au point de pénétration. L'exposition aiguë au cadmium par inhalation, tant chez les humains que chez les animaux, peut avoir des effets sur l'appareil respiratoire tels l'œdème pulmonaire, la bronchite, la pneumonie inflammatoire ou une déficience pulmonaire à long terme, en détruisant des cellules épithéliales du poumon. L'exposition au cadmium à plus long terme par inhalation peut causer la réduction des fonctions pulmonaires et l'emphysème, ainsi qu'endommager les fonctions olfactives. Des études sur des animaux et chez des humains portant sur les effets possibles du cadmium au niveau cardiovasculaire ne sont pas probantes (ATSDR, 1999).

L'exposition aiguë à des niveaux élevés de cadmium par voie orale peut causer des effets gastro-intestinaux découlant de l'irritation des cellules épithéliales de l'estomac. Cela peut produire des symptômes tels la nausée, le vomissement ou des douleurs à l'abdomen.

L'exposition au cadmium par voie orale et par inhalation peut causer l'anémie tant chez les humains que chez les animaux, cela étant dû, croit-on, à l'assimilation réduite du fer.

L'exposition chronique au cadmium par inhalation ou par ingestion à des niveaux susceptibles d'endommager les reins peut avoir des effets sur le système ostéo-articulaire et les muscles, par exemple une maladie des os chez les personnes vulnérables. L'exposition chronique au cadmium à des niveaux moins élevés peut causer l'ostéoporose en altérant le métabolisme de la vitamine D dans les reins (Kido et coll., 1990; Nogawa et coll., 1987 et 1990; Blainey et coll., 1980).

On n'a pu démontrer que le cadmium causait des dommages au foie chez les animaux que dans le cas d'une exposition à des niveaux élevés de cadmium, alors qu'on n'a pas démontré d'effets sur le foie chez les humains, que l'exposition survienne par inhalation ou par la voie orale. On émet l'hypothèse que la résistance du foie à la toxicité du cadmium pourrait découler de sa capacité de synthétiser une plus grande quantité de métallothionéines qui fixent l'excès de cadmium.

L'exposition intermédiaire et chronique au cadmium par inhalation et par voie orale peut causer des effets rénaux tant chez les humains que chez les animaux, et le rein constitue le principal organe ciblé par la toxicité du cadmium dans le cas d'exposition de cette nature. Les dommages aux reins se manifestent d'abord dans les tubules rénaux, ce qui cause une protéinurie tubulaire accrue (résorption réduite des protéines à faible poids moléculaire). L'étendue des dommages aux reins suscités par l'exposition au cadmium est fonction de la dose. À dose élevée, quand la concentration d'ions de cadmium dans les reins dépasse la capacité de fixation des protéines métallothionéines, et que la synthèse de nouvelles métallothionéines pour fixer l'excès de cadmium survient, les dommages causés aux reins par l'ion de cadmium libre peuvent commencer à se manifester. Toutefois, l'exposition chronique à de faibles doses de cadmium peut aussi mener à des dommages aux reins, ce qui indique que le cadmium fixé aux métallothionéines peut créer des dommages aux reins par différents mécanismes de toxicité. Bien que la protéinurie tubulaire ne constitue pas un effet particulièrement néfaste, des études ont indiqué que des dommages aux reins résultant de l'exposition au cadmium pourraient perturber le métabolisme de la vitamine D (Buchet et coll., 1990; Nogawa et coll., 1990; Kido et coll., 1989), ce qui pourrait mener à la réduction de la densité osseuse, surtout chez les femmes âgées (ATSDR, 1999).

L'exposition aiguë par inhalation à des niveaux élevés de cadmium a conduit, chez les animaux et non chez les humains, à des réductions importantes du poids corporel. L'exposition aiguë au cadmium par voie orale a aussi suscité chez les animaux la réduction du poids corporel et du taux de croissance, alors qu'une exposition de niveau intermédiaire par voie orale a causé la réduction du poids corporel chez les animaux. L'exposition chronique à de fortes doses a causé la réduction du taux de croissance et du poids corporel chez les animaux.

Il y a des indices contradictoires en ce qui a trait aux effets immunologiques du cadmium. On n'a pas relevé d'effets immunologiques découlant de l'exposition au cadmium par inhalation chez les humains, alors que les études portant sur l'exposition par voie orale sont rares. Chez les animaux, l'exposition tant par inhalation que par la

voie orale a eu des effets immunologiques. Il manque d'études en ce qui a trait aux effets neurologiques du cadmium chez les humains.

Il y a des indices contradictoires en ce qui a trait aux effets du cadmium sur la procréation par suite d'exposition par inhalation. Quelques études chez les humains ont démontré une réduction du nombre de spermatozoïdes ou de leur viabilité, alors que d'autres n'indiquent aucun effet sur la fertilité masculine, sur les niveaux hormonaux des hommes, sur la densité de spermatozoïdes ni sur la qualité du sperme. Les études sur les animaux n'ont pas démontré une diminution de la reproduction. Il manque d'études portant sur l'exposition par voie orale chez les humains, mais des données tirées d'études sur les animaux ont révélé des effets néfastes sur la reproduction tant chez les mâles que chez les femelles.

Peu d'études se sont penchées sur les effets du cadmium sur la croissance chez les humains et celles qui l'ont fait étaient truffées de facteurs de confusion. Des études sur les animaux ont démontré que le cadmium est une toxine de croissance en cas d'exposition par voie d'inhalation, par la voie orale ou parentérale (Baranski, 1987 et 1985; Prigge, 1978b), suscitant des effets tels un poids fœtal réduit, des malformations du squelette et une déficience du développement neurologique.

Les études qui ont exploré la possible génotoxicité du cadmium inhalé ou absorbé par voie orale en sont arrivées à des résultats contradictoires.

On dispose de très peu d'information au sujet de la toxicité du cadmium par suite d'exposition cutanée.

C2.2.2 Effets cancérogènes

Quelques rares études chez les humains se sont penchées sur la cancérogénicité possible du cadmium auquel on est exposé par voie orale, mais aucune n'a démontré une augmentation des cancers. La qualité de ces études a toutefois été limitée par une carence d'estimations fiables des doses individuelles et elles sont donc d'une sensibilité limitée pour ce qui est de détecter un effet cancérogène.

Il y a des indices contradictoires en ce qui a trait à la possibilité que le cadmium suscite chez les humains un cancer du poumon ou de la prostate après exposition par inhalation. Plusieurs études en milieu de travail ont étudié le rapport entre le cancer du poumon et l'exposition par inhalation, mais il est difficile d'interpréter leurs résultats étant donné le manque de contrôle des facteurs de confusion et d'un petit nombre de cas de mortalité attribuable au cancer aux États-Unis (É.-U.) seulement. Des études en milieu de travail menées à l'extérieur des É.-U. ont indiqué un lien entre le cadmium et le cancer du poumon, mais elles n'ont pas pu quantifier une relation dose-réaction; de plus, le tabagisme a été un facteur de confusion. Les études en milieu de travail qui ont exploré le rapport entre le cancer de la prostate et l'exposition par inhalation ont aussi donné des résultats contradictoires. Bien que Kazantzis et coll. (1992) aient mené une

étude de cinq ans auprès de travailleurs en Angleterre, ainsi qu'un examen des données existantes, ils ont conclu que l'exposition au cadmium ne semble pas causer le cancer de la prostate.

Des études sur les animaux n'ont indiqué qu'un rapport éloquent entre l'exposition au cadmium et l'augmentation des cancers du poumon chez les rats, mais non chez les souris ni chez les hamsters. La plupart des études sur les animaux n'ont pas démontré d'augmentation de cancers découlant de l'exposition au cadmium par voie orale (ATSDR, 1999).

En se basant sur une évaluation d'indices suffisants de cancérogénicité issus d'études chez les humains et sur les animaux, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a établi que le cadmium est cancérogène chez les humains. L'agence EPA des États-Unis a établi que le cadmium est probablement cancérogène chez les humains (B1) par inhalation, alors qu'on ne dispose pas de suffisamment d'information pour établir que le cadmium dans l'eau et dans les aliments est aussi cancérogène chez les humains. Dans le rapport d'évaluation environnemental des composés inorganiques du cadmium réalisé en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Santé Canada (1994) en arrive à la conclusion que les composés inorganiques du cadmium sont probablement cancérogènes chez les humains en se basant sur les études de l'exposition par inhalation réalisées sur des animaux, et les a classés dans le groupe II de sa classification.

C2.2.3 Populations à risque

On n'a pas étudié spécifiquement les populations qui pourraient être vulnérables à la toxicité du cadmium, mais on peut faire certaines déductions en se basant sur notre connaissance actuelle des mécanismes de la toxicité du cadmium. Les individus qui ont une carence de certains minéraux tels le fer ou le calcium, soit à cause d'un régime alimentaire inadéquat ou de grossesses à répétition, pourraient connaître une plus grande absorption de cadmium par le tube digestif.

Des études sur les animaux ont démontré que les individus dont le régime alimentaire est faible en calcium connaissent un niveau d'absorption plus élevé par les os, ce qui cause parfois une affection qui ressemble à la maladie d'Itai-itai (« ayoye-ayoye ») dans les os et les reins. D'autres études sur les animaux ont démontré que les jeunes animaux sont plus susceptibles d'absorber une plus grande quantité de cadmium dans les intestins et de subir des dommages aux os causés par le cadmium. Donc, les nourrissons et les tout-petits sont peut-être aussi plus susceptibles de subir ces effets.

Les individus déjà atteints de dommages aux reins pourraient subir les effets néphrotoxiques du cadmium à des doses moins élevées que des adultes en santé. Ces dommages aux reins auraient pu être causés par le diabète, l'exposition à des drogues

et à des substances chimiques ou par le déclin du fonctionnement rénal qui se produit avec l'âge (ATSDR, 1999).

C2.3 Limites d'exposition actuelles

C2.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C2-1.

Non cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une dose de référence pour la voie orale (DR) de 0,0005 mg/kg-j dans le cas d'exposition par l'eau, et de 0,001 mg dans le cas d'exposition par les aliments. On donne différentes DR pour tenir compte des écarts d'absorption entre ces différents modes d'exposition. Les deux DR s'appuient sur des études portant sur l'exposition chronique d'humains en milieu de travail et comportant une protéinurie substantielle comme conséquence. La dose relative à l'eau s'appuie sur une DSENO de 0,005 mg/kg-j, alors que la DR relative aux aliments s'appuie sur une DSENO de 0,01 mg/kg-j; les deux comportent un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de la variabilité entre les humains. On s'est servi d'un modèle toxicocinétique pour établir le niveau d'exposition sans effet observé le plus élevé. On rapporte que la confiance à l'endroit de la DR est globalement élevée.

L'agence ATSDR (1999) donne pour la voie orale un niveau de risque minimal (NRM) de 0,0002 mg/kg-j dans le cas d'exposition chronique au cadmium dans le riz en se basant sur une DSENO de 0,0021 mg/kg-j issue d'une étude épidémiologique réalisée dans une région du Japon où les niveaux de cadmium sont élevés. La conséquence est un dommage aux reins qui prend la forme d'une protéinurie. On a recours à un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de la variabilité entre les humains.

Santé Canada (2003) donne pour la voie orale une dose journalière admissible (DJA) de 0,0008 mg/kg-j qui s'appuie sur Santé Canada (1986). Cette valeur se fonde sur l'apport admissible provisoire de cadmium établi par l'Organisation mondiale de la santé (1972).

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) ne donne pas de facteur pente dans le cas de l'exposition au cadmium par voie orale. On ne trouve pas, dans les sept études portant sur l'exposition orale à divers composés de cadmium réalisées sur les animaux, d'indice de réaction cancérogène.

L'agence ATSDR (1999) ne donne qu'une seule dose à effet cancérogène (DEC) de 3,5 mg/kg-j dans le cas de l'exposition au cadmium par voie orale. La DEC se fonde sur

une étude où on a exposé chroniquement des rats mâles à du chlorure de cadmium dans leur nourriture et dont la conséquence cancérogène est l'augmentation du taux d'adénomes de la prostate.

Santé Canada (2003) ne donne pas de limite d'exposition au cadmium par rapport au cancer découlant d'exposition par voie orale.

Tableau C2-1 Limites d'exposition au cadmium et à ses composés par voie orale

Composé de cadmium	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Cadmium	0,0005 mg/kg-j (eau)	Chronique	Protéinurie importante (milieu de travail)	EPA des É.-U., 2004
Cadmium	0,001 mg/kg-j (aliments)	Chronique	Protéinurie importante (milieu de travail)	EPA des É.-U., 2004
Cadmium	0,0002 mg/kg-j	Chronique	Protéinurie (épidémiologique)	ATSDR, 1999
Cadmium	0,0008 mg/kg-j	S'appuie sur l'apport admissible provisoire de l'OMS(1972)		Santé Canada, 2003.
Effets cancérogènes				
Chlorure de cadmium	3,5 mg/kg-j	Chronique	Cancer de la prostate (rats; dose ayant des effets cancérogènes)	ATSDR, 1999

C2.3.2 Limites de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C2-2.

Non cancérogène

Les agences ATSDR et EPA des É.-U., ainsi que Santé Canada ne donnent pas de limites d'exposition relatives aux effets non cancérogènes découlant de l'exposition au cadmium par inhalation.

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne pour l'inhalation un risque unitaire de 1,8 par (mg/m^3) en se basant sur une étude en milieu de travail auprès de travailleurs masculins adultes. La conséquence cancérogène était le décès causé par le cancer du poumon, de la trachée ou des bronches. On s'est servi d'un modèle d'extrapolation en deux étapes. On signale que l'on ne devrait pas recourir à ce risque unitaire si la concentration dans l'air dépasse $6x10^{-3}$ mg/m^3. Les effets de l'arsenic et du tabagisme ne portaient pas à confusion, car on en avait tenu compte dans l'analyse quantitative des effets du cadmium.

L'agence ATSDR (1999) ne donne pas de DEC relative à l'exposition au cadmium par inhalation.

Santé Canada (2003) donne, pour l'inhalation, un risque unitaire de 9,8 par (mg/m^3) et un facteur pente de 42,9 par (mg/kg-j). Ces limites d'exposition ont été calculées à partir de la dose tolérable$_{05}$ (DT_{05}) calculée dans Santé Canada (1994). La DT_{05} se fonde sur une étude où on a exposé chroniquement des rats à des aérosols de chlorure de cadmium par voie d'inhalation et qui a donné une nette relation dose-réaction entre l'incidence de tumeurs aux poumons et l'exposition au cadmium (Oldiges et coll., 1984; Takenaka et coll., 1983). On a appliqué un modèle à plusieurs degrés aux données relatives aux rats et on a amorti l'exposition sur toute la durée de la vie du rat, ajustée en fonction de la durée de l'expérience; on a ensuite converti l'exposition en se servant de facteurs qui rendaient compte des différences physiologiques entre les rats et les humains. On a calculé des DT_{05} semblables pour les rats qui inhalaient des composés de cadmium, y compris du chlorure de cadmium, des poussières d'oxyde de cadmium, ainsi que du sulfure et du sulfate de cadmium.

Tableau C2-2 Limites d'exposition au cadmium et à ses composés par inhalation

Composé de cadmium	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Cadmium	--[1]	--	--	--
Effets cancérogènes				
Cadmium	1,8 par (mg/m^3) ou 6,3 par (mg/kg-j)	Chronique	Décès découlant de cancer de l'appareil respiratoire (milieu de travail)	EPA des É.-U., 2004
Chlorure de cadmium	9,8 par (mg/m^3)*	Chronique	Tumeurs au poumon (rats)	Santé Canada, 2003
Chlorure de cadmium	42,9 par (mg/kg-j)*	Chronique	Tumeurs au poumon (rats)	Santé Canada, 2003

Remarque : --[1] Aucune donnée.
* On a calculé des valeurs semblables dans le cas de l'oxyde de cadmium, ainsi que du sulfate et du sulfure de cadmium.

C2.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C2-3 indique les valeurs toxicologiques de référence dont on s'est servi dans l'Étude sur la santé dans la région de Belledune. Puisque, dans cette évaluation, l'exposition au cadmium dans les aliments constitue le principal mode d'exposition, on s'est servi de la VTR dans le cas d'exposition par voie orale au cadmium dans les aliments que propose l'agence EPA des É.-U. (2004).

Tableau C2-3 Limites d'exposition au cadmium retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR		Conséquence	Référence
Cadmium	Voie orale	Non cancérogène	0,001	mg/kg-j	Protéinurie importante (étude chez les humains, exposition professionnelle)	Agence EPA des É.-U., 2004
	Inhalation	Cancérogène	42,9	$(mg/kg\text{-}j)^{-1}$	Cancer du poumon (inhalation, rats)	Santé Canada, 2003.

C2.4 Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Cadmium*, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., Service de santé publique, Atlanta (Géorgie). Dernière mise à jour en juillet 1999. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html (consulté le 8 octobre 2004).

B. BARANSKI. « Effect of Cadmium on Prenatal Development and on Tissue Cadmium, Copper and Zinc Concentrations in Rats », *Environmental Research*, vol. 42 (1987), p. 54-62.

B. BARANSKI. « Effect of Exposure of Pregnant Rats to Cadmium on Prenatal and Postnatal Development of the Young », *J Hyg Epidemiol Microbial Immunol*, vol. 29 (1985), p. 253-262.

BLAINEY JD, R.G. ADAMS, D.B. BREWER et coll. « Cadmium-Induced Osteomalacia », *Br J Ind Med*, vol. 37 (1980), p. 278-284.

BUCHET, JP, R. LAUWERYS, H. ROELS et coll. « Renal Effects of Cadmium Body Burden of the General Population », *Lancet*, vol. 336 (1990), p. 699-702.

SANTÉ CANADA. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, 3 octobre 2003.

SANTÉ CANADA ET ENVIRONNEMENT CANADA. « Liste des substances d'intérêt prioritaire : rapport d'évaluation – Le cadmium et ses composés », *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, 1994. ISBN 0-662-99805-7, http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/le_cadmium_et_ses_composes.pdf (consulté le 8 octobre 2004).

SANTÉ CANADA. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – documents à l'appui – Le cadmium*, Ottawa (Ontario), septembre 1986. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/cadmium.pdf (consulté le 8 octobre 2004).

KAZANTZIS G., R.G. BLANKS et K.R. SULLIVAN. « Is Cadmium a Human Carcinogen? », dans G.F. Nordberg, R.F.M. Herber et L. Alessio (éditeurs), *Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogencity*, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), 1992, p. 435-446.

T. KIDO, K. NOGAWA, R. HONDA et coll. « The Association Between Renal Dysfunction and Osteopenia in Environmental Cadmium-Exposed Subjects », *Environmental Research*, vol. 51 (1990), p. 71-82.

NOGAWA K., I. TSURITANI, T. KIDO et coll. « Serum Vitamin D Metabolites in Cadmium-

Exposed Persons with Renal Damage », *International Archives of Occupational and Environmental Health*, vol 62, nº 3 (1990), p. 189-193.

NOGAWA K., I. TSURITANI, T. KIDO et coll. « Mechanism for Bone Disease Found in Inhabitants Environmentally Exposed to Cadmium: Decreased Serum I-alpha, 25dihydroxy vitamin D Level », *International Archives of Occupational and Environmental Health*, vol 59 (1987), p. 21-30.

OLDIGES H., D. HOCHRAINER, Sh. TAKENAKA, G. OBERDÖRSTER et H. KÖNIG. « Lung Carcinomas in Rats after Low Level Cadmium Inhalation », *Toxicol. Environ. Chem.*, vol. 9 (1984), p. 41-51.

PRIGGE E. « Inhalative Cadmium Effects in Pregnant and Fetal Rats », *Toxicology*, vol. 10 (1978), p. 297-309.

TAKENAKA, S., H. OLDIGES, H. KÖNIG, D. HOCHRAINER, et G. OBERDÖRSTER. « Carcinogenicity of Cadmium Chloride Aerosols in W Rats », *J. Nat. Cancer Inst.*, vol. 70 (1983), p. 367-373.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.), 2004. *IRIS – Integrated Risk Information System*, banque de données en ligne. http://www.epa.gov/iris/. Évaluation de la DR par voie orale révisée la dernière fois en février 1994; évaluation de la cancérogénicité révisée la dernière fois en juin 1992. http://www.epa.gov/iris/ (consultée le 8 octobre 2004).

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). *Long Term Programme in Environmental Pollution Control in Europe. The Hazards to Health of Persistent Substances in water*, annexes d'un rapport au sujet d'un groupe de travail, documents techniques sur l'arsenic, le cadmium, le plomb, le manganèse et le mercure, Copenhague, 1972.

C3.0 Profil toxicologique du chrome total

Le chrome (Cr) est un élément d'origine naturelle et anthropogénétique. On trouve le chrome à l'état naturel dans les roches, dans la flore et la faune, ainsi que dans les poussières et gaz volcaniques. Le chrome se trouve en plusieurs états différents d'oxydation et sous plusieurs formes, notamment ses composés les plus répandus de chrome métallique (Cr[0]), de chrome trivalent (Cr[III]) et de chrome hexavalent (Cr[VI]). Certains chromes tel le chrome (III) surviennent à l'état naturel, mais les chromes (VI) et les composés (0) sont surtout d'origine anthropogénétique. Parmi les sources anthropogénétiques qui libèrent du chrome dans l'environnement, notons l'oxydation de combustibles fossiles, la production de fer et d'acier, les déchets de l'industrie chimique et les activités liées au transport. On se sert des composés de chrome, surtout dans leurs formes (III) et (VI), dans l'industrie chimique, pour le chromage, dans la fabrication de colorants et de pigments, pour le tannage du cuir (composés de Cr[III]) et pour la protection du bois (composés de Cr[VI]). Il y a aussi d'autres sources de chrome, notamment les boues de forage, les protecteurs antirouille et anticorrosifs, les textiles, ainsi que l'encre des copieurs (ATSDR, 2000; Santé Canada, 1994). Dans ce rapport, on appelle « composés de Cr(III) » le groupe des composés de chrome trivalent, « composés de Cr(VI) », le groupe des composés de chrome hexavalent, et on appelle « Cr(0) », le chrome métallique.

Chez les humains, on compte parmi les modes d'exposition possibles au chrome l'ingestion d'aliments, de sol et d'eau, ainsi que l'inhalation, le tabagisme et le contact cutané. Le chrome (III) est présent à l'état naturel dans plusieurs légumes, fruits, viandes, levures et grains à l'état frais. On peut aussi être exposé au chrome en se servant de produits de consommation courante traités à l'aide de composés de chrome, par exemple les ustensiles de cuisine, des agents de protection du bois, du ciment, des produits de nettoyage, des tissus et du cuir tanné (ATSDR, 2000). On peut être exposé au chrome en milieu de travail lors du soudage de l'acier inoxydable, de la production de chromates, du chromage, dans l'industrie du ferrochrome, dans la production de pigments au chrome, dans l'entretien de copieurs, dans le tannage du cuir, en peinturant, lors de la fabrication de batteries, de chandelles ou de colorants, dans les processus d'impression, dans la fabrication de caoutchouc et dans la production de ciment (ATSDR, 2000)

À de faibles niveaux, le chrome (III) est un oligo-élément essentiel pour les humains, alors qu'à des niveaux plus élevés, on l'a associé à des effets néfastes sur la santé. Le chrome (III) favorise l'action de l'insuline dans l'organisme humain, permettant le métabolisme des protéines, des gras et des sucres. On croit que le chrome (III) forme un complexe qu'on appelle « facteur de tolérance au glucose » (FTG) en s'associant à la niacine et peut-être à d'autres acides aminés, à l'insuline et à la membrane cellulaire, agissant ainsi comme activateur de l'insuline (Santé Canada, 1986). Le chrome (VI)

n'est pas un oligo-élément et on ne connaît aucun avantage associé à l'exposition à faible dose.

C3.1 Pharmacocinétique

Comparativement aux composés de Cr(III), les composés de Cr(VI) sont plus facilement absorbés par les membranes biologiques. Les estimations de l'absorption qui se produit dans le tube digestif après l'ingestion peuvent aller jusqu'à 3 p. 100 dans le cas des composés de Cr(III) et jusqu'à 10 p. 100 dans le cas des composés de Cr(VI). L'absorption de complexes organiques du chrome peut même être plus élevée. Juste avant et juste après l'absorption de composés de Cr(VI) dans les intestins, ils sont rapidement réduits en Cr(III). Les sucs gastriques peuvent réduire une partie du Cr(VI) en Cr(III) avant son absorption par la voie gastro-intestinale.

L'absorption par inhalation de Cr(III) et de Cr(VI) peut aller jusqu'à 12 p. 100 et 30 p. 100 respectivement. Une certaine quantité de Cr(VI) peut être réduite en Cr(III) dans les cellules épithéliales qui tapissent les poumons. Le chrome inhalé peut aussi être absorbé dans le tube digestif depuis les particules renvoyées des poumons par nettoyage mucociliaire.

L'absorption cutanée de composés de chrome est fonction des propriétés du composé particulier du chrome, du mode d'exposition et de l'état de la peau. L'absorption cutanée est plus élevée dans le cas d'une peau endommagée. Santé Canada (2003a) donne un facteur relatif d'absorption cutanée de 0,09 dans le cas des composés de Cr(VI) et de 0,04 dans le cas des composés de Cr(III).

Les composés de chrome absorbés se répartissent dans l'ensemble de l'organisme, y compris au travers du placenta jusqu'au fœtus. Chez les humains, les composés de chrome peuvent s'emmagasiner dans la peau, les muscles, les graisses et les poumons.

Au moment de son absorption dans le corps, le chrome (VI) est instable et est réduit en d'autres variétés intermédiaires de chrome, notamment en Cr(V) et en Cr(IV), puis enfin en Cr(III) par plusieurs composés, y compris l'ascorbate, le glutathion et des acides aminés (ATSDR, 2000).

Le chrome assimilé est expulsé par l'urine, alors que le chrome non assimilé est expulsé surtout par les selles. Il y a aussi un peu d'excrétion qui se fait par les cheveux et par les ongles. La demi-vie de l'excrétion du chromate de potassium est de 35 à 45 heures chez les humains, alors qu'elle est de quelques heures dans le cas de la plupart des composés du chrome.

C3.2 Toxicologie

Le chrome (VI) est la forme la plus toxique du chrome chez les humains; il est très facilement absorbé au travers des membranes biologiques étant donné sa structure tétraédrique qui ressemble à celle d'autres anions naturels. Par contre, le chrome (III) est doté d'une structure octaédrique qui l'empêche de traverser facilement les parois cellulaires, ce qui pourrait expliquer sa plus faible toxicité. On croit que la génération de radicaux libres pendant la réduction du Cr(VI) après assimilation est le facteur qui explique ses effets toxiques, alors qu'on croit que les réductions qui se produisent avant son assimilation protègent contre les effets nuisibles du Cr(VI). Le chrome (III) est peut-être moins capable de générer des radicaux libres que le Cr(VI), mais cela ne se produira vraisemblablement pas à l'état physiologique. La génération de radicaux libres, qui peut susciter des dommages aux cellules et à l'ADN, est peut-être liée à la toxicité des composés de chrome. On distingue difficilement les effets toxiques du Cr(III) de celles du Cr(VI), car la réduction du Cr(VI) en Cr(III) survient tout juste avant ou tout juste après l'assimilation (ATSDR, 2000).

C3.2.1 Effets non cancérogènes

Les carences en chrome (III) peuvent mener à une perte de poids, au ralentissement de la croissance, à des perturbations du système nerveux, ainsi qu'à une affection qui ressemble au diabète, et elles peuvent être aussi associées à l'athérosclérose (ATSDR, 2000).

Des niveaux d'exposition aiguë et sub-chronique par voie orale à des composés de Cr(III) chez les rats et les lapins ont causé la réduction du poids de la rate et du foie, ainsi que des altérations des macrophages alvéolaires, respectivement (Santé Canada, 1994).

Des niveaux d'exposition aiguë par voie orale à des composés de Cr(VI) ont mené chez les humains à des dommages au tube digestif et à l'appareil respiratoire, ainsi qu'à la mort. Des niveaux d'exposition aiguë par voie orale à des composés de Cr(VI) ont été associés chez les animaux à des changements au niveau du foie, des reins et du sang. Chez des souris exposées par voie orale, dans leur régime alimentaire, à des composés de Cr(VI) pendant sept semaines, on a remarqué une réduction de la quantité de sperme, et on a constaté des effets sur la fonction reproductrice chez les souris femelles exposées au bichromate de potassium dans l'eau potable pendant vingt (20) jours (ATSDR, 2000). L'exposition chronique par voie orale au chrome dans les aliments et dans l'eau potable chez des rats, des souris et des chiens n'a pas causé d'effet nocif ni d'augmentation de tumeurs (ATSDR, 2000).

Des niveaux d'exposition aiguë par inhalation à des composés de Cr(VI) chez les animaux ont été associés à des altérations inflammatoires du tractus respiratoire et à des modifications des macrophages. Des études épidémiologiques auprès de travailleurs exposés à des composés de cadmium à leur travail, notamment aux composés de Cr(VI), ont démontré un certain rapport entre l'exposition et la mortalité attribuable à des maladies respiratoires non néoplasiques (Santé Canada, 1994).

D'autres études en milieu de travail ont révélé un lien entre l'exposition à de faibles niveaux de composés de Cr(VI) et de Cr(III), ainsi que des effets respiratoires non mortels, notamment l'ulcération nasale et la perforation de la cloison nasale, de la toux, des éternuements, l'irritation nasale et des saignements du nez, la production de mucosités, l'hémoptysie, l'asthme, la bronchite et l'affaiblissement des fonctions pulmonaires. La relation entre l'exposition en milieu de travail à des composés de Cr(VI) et des dommages aux reins, ou leur perturbation, n'est pas probante, tout comme ne l'est pas la relation entre l'exposition à du Cr(0) et à des composés de Cr(III) et le dysfonctionnement des reins (Santé Canada, 1994).

Chez les humains, l'inhalation de composés de Cr(VI) sous leurs différentes formes peut avoir des conséquences différentes sur la santé; l'inhalation de trioxyde de Cr(VI) et de sels solubles aérosols de Cr(VI) peut endommager le nez, alors que l'inhalation de composés insolubles de Cr(VI) peut conduire à des dommages du tractus respiratoire inférieur (ATSDR, 2000). C'est pourquoi certaines agences de réglementation (par exemple la EPA des É.-U.) fournissent deux limites distinctes d'exposition pour différents composés de Cr(VI).

Des documents, ainsi que des données provenant de rapports de cas, indiquent que des composés de chrome (VI) avaient causé l'ulcération de la peau et une dermatite d'allergie de contact chez les travailleurs exposés à leur travail; cependant, on rapporte que des composés de Cr(III) sont des sensibilisants cutanés moins puissants (Santé Canada, 1994).

C3.2.2 Effets cancérogènes

Les études sur la cancérogénicité des composés de Cr(VI) par voie d'exposition orale chez les humains et chez les animaux sont négatives ou non probantes (ATSDR, 2000).

Les données portant sur les milieux de travail laissent croire que l'exposition aux composés de chrome par inhalation peut augmenter le risque de cancers de l'appareil respiratoire, notamment le cancer des bronches et du nez. Parmi les études sur des groupes en milieu de travail qui démontraient un risque accru de cancer de l'appareil respiratoire découlant de l'exposition à des composés de chrome (y compris au Cr[III], au Cr[VI] et au Cr[0]), on note des études auprès, notamment : de travailleurs affectés à la production de chromates (à la fois de type [VI] et [III]); de travailleurs du secteur des pigments de chromate (surtout de type [VI]) et de travailleurs qui font du chromage (certains [VI], nickel). Des études auprès de soudeurs d'acier inoxydable ([VI] et autres substances chimiques) et de personnes qui travaillent avec l'alliage de ferrochrome ([0], [III] et [VI]) n'ont pas été probantes (ATSDR, 2000). Une étude auprès de maçons islandais exposés à des composés de Cr(VI) (et autres métaux) a démontré une augmentation de la mortalité attribuable à des cancers des tractus respiratoires et urinaires (Rafnsson et Jóhannesdóttir, 1986). Une autre étude en milieu de travail auprès de travailleurs de multiples industries à Montréal a indiqué une relation

significative entre l'exposition professionnelle à des composés de Cr(VI) et l'incidence de cancer du poumon et des reins (Siemiatycki, 1991) (Santé Canada, 1994).

Il manque d'indices convaincants qui démontrent la cancérogénicité des composés de Cr(III) et de Cr(0) chez les humains. Des études en milieu de travail auprès de tanneurs de cuir (où on n'était exposé qu'à des composés de Cr[III]) n'ont pas révélé un risque additionnel de cancer. Une étude auprès de mineurs d'or en Ontario a révélé un risque accru de mortalité attribuable au cancer de l'estomac découlant de l'exposition à des composés de Cr(III) en s'appuyant sur une mesure indirecte de l'exposition supplémentaire au chrome (Kusiak et coll., 1993), mais cette relation reste à confirmer par d'autres études analytiques. Plusieurs études auprès de personnes qui travaillent avec des alliages de ferrochrome n'ont pas démontré de lien entre l'exposition au chrome (surtout dans ses formes [III] et [0]) et l'incidence de mortalité attribuable à des cancers de l'appareil respiratoire. Une étude auprès de travailleurs dans une fonderie de chrome/nickel a révélé un lien entre l'exposition à (surtout) du Cr(0) et l'incidence de cancers du tube digestif (Santé Canada, 1994).

Des études sur l'inhalation chronique chez des rats et des souris soutiennent aussi la cancérogénicité des composés de Cr(VI); les souris exposées à du chromate de calcium et les rats exposés à du dichromate de sodium ont les deux subi une augmentation de l'incidence de tumeurs aux poumons comparativement aux sujets témoins (ATSDR, 2000). Des études portant sur l'inhalation chronique par des rongeurs exposés à un mélange de composés de Cr(VI) et de Cr(III) ont révélé une petite augmentation de l'incidence de tumeurs, mais on n'a pu attribuer sans équivoque ces effets à l'exposition au Cr(III) (Santé Canada, 1994). Santé Canada (1994) considère que les données animales relatives à la cancérogénicité de composés de Cr(VI) inhalés portent à croire qu'il y a risque d'une petite augmentation de l'incidence de tumeurs aux poumons.

Des niveaux d'exposition chronique par voie orale de rongeurs à des composés de Cr(III) dans leurs aliments et dans leur eau potable n'ont causé de tumeurs à aucun siège, quoiqu'on a considéré que l'étude avait été mal conçue pour évaluer la cancérogénicité. Une étude portant sur l'exposition à des composés de Cr(III) par voie orale chez des souris a démontré des modifications indépendantes de la dose dans les paramètres hématologiques et biochimiques.

Les études portant sur la génotoxicité des composés de Cr(VI) ont donné régulièrement des résultats positifs dans plusieurs épreuves, alors que les composés de Cr(III) n'ont pas manifesté de génotoxicité dans les cellules humaines ni animales. On émet l'hypothèse que les réactions de réduction des composés de Cr(VI) sont nécessaires pour que la génotoxicité se manifeste.

Jones (1990), ainsi que DeFlora et coll. (1989) ont émis l'hypothèse d'un seuil de cancérogénicité dans le cas des composés de Cr(VI). La prémisse veut que les sucs gastriques et la tunique muqueuse de l'estomac aient une certaine capacité de réduction des composés de Cr(VI) en composés de Cr(III) avant leur assimilation, et

puissent donc réduire une quantité limitée de composés de Cr(VI), fournissant ainsi un mécanisme de protection.

Les agences de réglementation s'entendent à l'effetque la valeur probante des indices soutient le classement des composés de Cr(VI) inhalés parmi les cancérogènes. À partir de données issues d'études en milieu de travail et sur des animaux, le CIRC a établi que les composés de Cr(VI) suivants sont cancérogènes chez les humains : le chromate de calcium, le chromate de zinc, le chromate de strontium et le chromate de plomb. On dispose aussi de données limitées relatives aux animaux qui laissent croire que le trioxyde de chrome (l'acide chromique) et le dichromate de sodium sont aussi cancérogènes. L'agence EPA des États-Unis a établi que le Cr(VI) dans l'air est cancérogène chez les humains (groupe A), alors qu'on ne dispose pas d'assez d'information pour établir si le Cr(VI) dans l'eau et dans les aliments est aussi cancérogène chez les humains. De plus, l'agence EPA des É.-U. en est arrivée à la conclusion qu'il n'y pas de données adéquates qui permettent d'établir la cancérogénicité des sels insolubles de Cr(III) par voie d'ingestion ou d'inhalation.

Dans son rapport d'évaluation environnementale des composés de chrome réalisé en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Santé Canada (1994) conclut que les composés de Cr(VI) sont cancérogènes chez les humains en se basant sur des études épidémiologiques auprès de travailleurs exposés, et les a classés dans le groupe I de sa classification. Le même rapport tire la conclusion qu'on ne dispose pas d'assez de données pour évaluer la cancérogénicité des composés de Cr(III) chez les humains.

C3.2.3 Populations à risque

Des études d'exposition aiguë sur des animaux par inhalation, par voie orale et par exposition cutanée ont décelé que les animaux femelles sont peut-être plus sensibles aux effets mortels du Cr(VI). On ne sait pas clairement si c'est aussi le cas chez les femelles humaines. On retrouve parmi les personnes plus vulnérables aux effets toxiques du Cr(VI) ces individus dont la capacité de réduire le Cr(VI) dans le circuit sanguin s'est affaiblie. De plus, certains individus sensibles pourraient développer de l'asthme par suite d'une réaction anaphylactique à l'exposition au chrome par voie d'inhalation. Les fumeurs et les personnes exposées à de la fumée secondaire pourraient aussi être plus susceptibles de développer un cancer du poumon par suite d'exposition au chrome à cause de modifications métaplasiques préalables dans les muqueuses de l'appareil respiratoire.

C3.3 Limites d'exposition actuelles

C3.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C3-1.

Non cancérogène

Composés de Cr(VI)
L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une dose de référence chronique pour la voie orale (DR) de 0,003 mg/kg-j dans le cas des sels solubles de Cr(VI) en se basant sur une DSENO ajustée de 2,5 mg/kg-j tirée d'une étude sur la consommation d'eau chez des rats. On a recours à un facteur d'incertitude de 300 pour rendre compte de la variabilité entre espèces et de la variabilité entre humains, ainsi que de la conversion d'une limite d'exposition chronique en limite d'exposition à vie. On a aussi recours à un facteur modificatif de 3 pour rendre compte de l'incertitude de l'étude. On rapporte que la confiance globale à l'endroit de la DR est faible.

L'agence ATSDR (2000) ne donne pas de niveau de risque minimal (NRM) pour les effets sur la reproduction et le développement découlant de niveaux d'exposition par voie orale aux composés de Cr(VI), signalant que les données disponibles sont soit insuffisantes, soit trop contradictoires. Elle donne cependant une recommandation provisoire pour le Cr(III) et le Cr(VI) qui s'appuie sur un apport alimentaire quotidien admissible de 0,003 mg/kg-jour chez une personne de 70 kg (NRC, 1989).

Santé Canada (2003b) donne, par rapport aux effets non cancérogènes, une dose journalière admissible (DJA) par la voie orale de 0,001 mg/kg-j dans le cas des composés de Cr(VI) qui s'appuie sur les *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* (1986). Du point de vue toxicologique, la justification du choix de cette DJA, y compris de sa conséquence, n'est pas claire.

Composés de Cr(III)
L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une DR chronique de 1,5 mg/kg-j pour les sels insolubles de Cr(III) en se basant sur une DSENO ajustée de 1468 mg/kg-j tirée d'une étude sur l'exposition chronique par l'alimentation chez des rats. On a recours à un facteur d'incertitude de 100 pour tenir compte de la variabilité entre les espèces et de la variabilité entre humains, ainsi qu'à un facteur modificatif de 10 pour rendre compte des carences de la banque de données – carences indiquant que pour les mammifères non rongeurs, il faudrait des études qui évaluent explicitement les effets possibles sur la reproduction, étant donné les préoccupations soulevées à ce sujet. On rapporte que la confiance globale à l'endroit de la DR est faible.

L'agence ATSDR (2000) ne donne pas de niveau de risque minimal (NRM) dans le cas des effets sur la reproduction et le développement découlant de niveaux d'exposition

par voie orale aux composés de Cr(III), signalant que les données disponibles sont soit insuffisantes, soit trop contradictoires. Elle donne cependant une recommandation provisoire pour le Cr(III) et le Cr(VI) qui s'appuie sur un apport alimentaire quotidien admissible de 0,003 mg/kg-jour chez une personne de 70 kg (NRC, 1989).

Santé Canada (2003b) ne donne pas de DJA dans le cas des composés de Cr(III).

Chrome total
Santé Canada (2003b) donne, par rapport aux effets non cancérogènes, une dose journalière admissible par voie orale de 0,001 mg/kg-j de chrome total, qui s'appuie sur les *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* (1986). Du point de vue toxicologique, la justification du choix de cette DJA, y compris de sa conséquence, n'est pas claire.

Cancérogène

Composés de Cr(VI)
L'agence EPA des É.-U. (2004) déclare que la cancérogénicité des composés de Cr(VI) par voie orale ne peut être établie et qu'elle n'a pu trouver d'études qui le démontrent. Elle ne donne pas de facteur pente. L'agence ATSDR (2000) ne donne pas de dose à effet cancérogène (DEC) dans le cas de l'exposition par voie orale au Cr(VI). Santé Canada (2003b) ne donne pas de facteur pente dans le cas de la voie orale pour ce qui est du Cr(VI).

Composés de Cr(III)
L'agence EPA des É.-U. (2004) a de plus conclu que l'absorption de sels insolubles de Cr(III) ne peut être classée pour ce qui est de sa cancérogénicité chez les humains (groupe D), étant donné l'absence de données adéquates démontrant son pouvoir cancérogène. L'agence reconnaît qu'on est de plus en plus préoccupé par rapport à la cancérogénicité du Cr(III), étant donné que l'on a classifié le Cr(VI) comme cancérogène reconnu chez les humains (par inhalation).

L'agence ATSDR (2000) ne donne pas de DEC dans le cas de l'exposition par voie orale à des composés de Cr(III).

Santé Canada (1994) conclut qu'il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer la cancérogénicité des sels insolubles de Cr(III) chez les humains et les classe donc dans le groupe IV, « Inclassables relativement à leur cancérogénicité chez les humains ».

Chrome total
On ne donne ni facteur pente ni DEC pour l'exposition à du chrome total par voie orale.

Tableau C3-1 Limites d'exposition au chrome total par voie orale

Composé du chrome	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Sels solubles de Cr(VI)	0,003 mg/kg-j	Chronique	Aucune (rats)	EPA des É.-U., 2004
Cr (III) et Cr(VI)	0,003 mg/kg-j	Apport alimentaire quotidien admissible		ATSDR, 2000
Sels insolubles de Cr(III)	1,5 mg/kg-j	Chronique	Aucune (rats)	EPA des É.-U., 2004
Total de chrome	0,001 mg/kg-j	Chronique	Données peu accessibles	Santé Canada, 2003b
Effets cancérogènes				
Composés de Cr(VI)	S/O[1]	-	-	-
Sels insolubles de Cr(III)	S/O[1]	-	-	-
Chrome total	S/O[1]	-	-	-

Remarque : [1]Sans objet.

C3.3.2 Limites de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C3-2.

Non cancérogène

Composés de Cr(VI)
L'agence EPA des É.-U. (2004) relève les incertitudes quant à la pertinence des effets néfastes signalés dans le cadre d'études sur l'exposition professionnelle à de l'acide chromique et à du Cr(VI) dissous pour ce qui est de l'exposition ambiante subie par la population en général, qui survient, croit-on, par l'entremise de composés de Cr(VI) se trouvant dans la poussière. C'est pourquoi l'agence EPA des É.-U. donne deux différentes concentrations de référence (CR) pour les composés de Cr(VI). Elle donne une CR de $8x10^{-6}$ mg/m^3 dans le cas des brouillards d'acide chromique et d'aérosols de Cr(VI) dissous qui s'appuie sur une étude de l'exposition professionnelle subchronique relative à l'atrophie de la cloison nasale. On se sert d'une DMENO de 0,000714 mg/m^3. Pour tenir compte de l'extrapolation d'une limite d'exposition chronique à partir d'une exposition subchronique, on a recours à un facteur de 3, et à un autre facteur de 3 pour rendre compte de l'extrapolation d'une DSENO à partir d'une DMENO. On incorpore aussi un autre facteur d'incertitude pour tenir compte de la variabilité entre les humains. On rapporte que la confiance globale à l'endroit de cette CR est faible.

On donne une CR chronique de 0,0001 mg/m^3 dans le cas de particules de Cr(VI) en se basant sur une étude de l'exposition subchronique de rats portant sur la lacticodéshydrogénase du liquide de lavage bronchoalvéolaire. Cette deuxième CR

s'appuie sur l'approche de concentration repère qui ajuste la dose repère (qui est « la limite de confiance inférieure à 95 p. 100 de la dose correspondant à un changement de 10 p. 100 de la conséquence relativement au groupe de contrôle », selon l'agence EPA des É.-U., 2004) dans le cas de la lacticodéshydrogénase du liquide de lavage bronchoalvéolaire en multipliant par un facteur qui rend compte de la différence entre le dépôt de poussières de composés de Cr(VI) dans les poumons humains et ceux de rongeurs, ainsi que des différences pharmacocinétiques entre les humains et l'espèce de contrôle; on a ensuite divisé par des facteurs d'incertitude de 3 pour tenir compte d'autres différences pharmacocinétiques entre les espèces, de 3 pour tenir compte de l'extrapolation d'une valeur chronique à partir d'une étude de l'exposition subchronique, et de 10 pour tenir compte de la variabilité entre humains. On rapporte que la confiance globale à l'endroit de cette CR est moyenne.

L'agence ATSDR (2000) donne un niveau de risque minimal (NRM) de $5x10^{-6}$ mg/m^3 dans le cas d'exposition par inhalation à du Cr(VI) en se basant sur une exposition intermédiaire à des brouillards d'acide chromique et à d'autres bruines et aérosols de chrome hexavalent dissous chez des travailleurs exposés professionnellement. La conséquence toxicologique se manifeste au niveau de l'appareil respiratoire et provoque, entre autres effets, l'irritation nasale, l'atrophie et l'ulcération des muqueuses, ainsi que des réductions des paramètres spirométriques. La valeur de la DMENO est ajustée en fonction d'une exposition permanente, et on la divise par un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de la variabilité entre humains, et par un autre facteur de 10 pour tenir compte de l'extrapolation à partir d'une DMENO. L'agence ATSDR (2000) donne un second NRM de 0,001 mg/m^3 dans le cas d'exposition intermédiaire par inhalation à des composés de Cr(VI) particulaires chez des rats, que l'on a calculé en se servant de l'approche dose repère. La conséquence toxicologique est l'altération de la lacticodéshydrogénase du liquide de lavage bronchoalvéolaire. Les facteurs d'incertitude comprennent la division par un facteur de 3 pour tenir compte de l'extrapolation pour des humains à partir d'animaux, et par un facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité entre humains.

Santé Canada (2003b) ne donne pas de concentration admissible dans le cas de l'exposition (non cancérogène) par inhalation au Cr(VI).

Composés de Cr(III)
L'agence EPA des É.-U. (2004) ne donne pas de concentration de référence dans le cas des sels insolubles de Cr(III), signalant une banque de données inadéquates en ce qui a trait aux effets respiratoires du Cr(III). L'agence ATSDR ne donne pas de NRM dans le cas d'exposition par inhalation à des composés de Cr(III). Santé Canada (2003b) ne donne pas non plus de facteur pente dans le cas de l'inhalation pour ce qui est des composés de Cr(III).

Chrome total
On ne donne aucune limite d'exposition relative aux effets non cancérogènes dans le cas de l'exposition à du chrome total par inhalation.

Cancérogène

Composés de Cr(VI)

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne un risque unitaire par inhalation de 12 par (mg/m^3) dans le cas de la mortalité découlant du cancer du poumon. Ce risque unitaire s'appuie sur des données en milieu de travail qui associent l'inhalation de chrome à des taux de cancer du poumon chez des travailleurs exposés (Mancuso, 1975). Bien que les travailleurs aient été exposés tant à des composés de Cr(III) que de Cr(VI), on ne dispose d'aucune donnée en ce qui a trait à la cancérogénicité du Cr(III) et on a donc jugé que la relation entre l'exposition au chrome et le cancer du poumon découlait des composés de Cr(VI) qu'on a présumé compter pour au moins le septième du chrome total. La certitude que les composés de Cr(VI) sont cancérogènes par inhalation découle de résultats constants auxquels en sont arrivés les chercheurs dans le cas de différentes études de populations en milieu de travail, et du fait que le Cr(VI) s'est aussi révélé cancérogène selon des études sur des animaux. On considère que la relation entre l'exposition au chrome et l'incidence de cancer du poumon suffit pour que l'on suppute une relation dose-réaction. Une méthode d'extrapolation à degrés multiples du risque additionnel sert à calculer le risque unitaire. On ne devrait pas recourir à ce risque unitaire si la concentration dans l'air dépasse 0,0008 mg/m^3, puisqu'il n'est peut-être pas approprié au delà de cette concentration.

L'agence ATSDR (2000) indique des doses à effet cancérogène (DEC) dans le cas de l'exposition à des composés de Cr(VI) suscitant le cancer du poumon, y compris une DEC de 0,5 mg/m^3 qui s'appuie sur une étude en milieu de travail portant sur l'exposition par inhalation à des chromates de plomb et de zinc (qui contiennent du Cr[VI]) pendant quatre à 19 ans. Une autre DEC de 0,25 mg/m^3 s'appuie sur une étude en milieu de travail portant sur l'exposition par inhalation à des Cr(VI) solubles pendant un à sept ans.

Santé Canada (2003b) donne pour l'inhalation un facteur pente de 331 par (mg/kg-j) et un risque unitaire par inhalation de 75,8 par (mg/m^3) dans le cas des composés de Cr(VI). Les deux sont calculés à partir de la concentration oncogène$_{0,05}$ ($CO_{0,05}$; dans ce cas-ci, la concentration qui suscite une augmentation de 5 p. 100 de la mortalité attribuable au cancer du poumon) tirée de l'étude en milieu de travail menée par Mancuso (1975).

Composés de Cr(III)

L'agence EPA des É.-U. (2004) a de plus conclu que l'absorption de sels insolubles de Cr(III) ne peut être classée quant à sa cancérogénicité chez les humains (groupe D), étant donné l'absence de données adéquates démontrant son pouvoir cancérogène. L'agence reconnaît qu'on est de plus en plus préoccupé par rapport à la cancérogénicité du Cr(III), étant donné que l'on a classé le Cr(VI) comme cancérogène reconnu chez les humains (par inhalation).

L'agence ATSDR (2000) indique des doses à effet cancérogène (DEC) dans le cas de l'exposition à des composés de Cr(III) suscitant le cancer du poumon, y compris une DEC de 0,25 mg/m^3 qui s'appuie sur une étude en milieu de travail portant sur l'exposition par inhalation à du Cr(III) insoluble pendant un à sept ans.

Santé Canada (1994) conclut qu'il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer la cancérogénicité des composés de Cr(III) chez les humains et les a donc classés dans le groupe IV, « Inclassables relativement à leur cancérogénicité chez les humains ».

Chrome total

Santé Canada (2003b) donne pour l'inhalation un facteur pente de 47,6 par (mg/kg-j) et un risque unitaire par inhalation de 10,9 par (mg/m^3) dans le cas du chrome total. Du point de vue toxicologique, la justification du choix de ce facteur pente n'est pas claire.

Tableau C3-2 Limites d'exposition au chrome total par inhalation

Composé du chrome	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
	8×10^{-6} mg/m^3	Chronique	Atrophie de la cloison nasale (milieu de travail)	EPA des É.-U., 2004
Particules de Cr(VI)	0,0001 mg/m^3	Chronique	Lacticodéshydrogénase dans le liquide bronchioloalvéolaire (rats)	EPA des É.-U., 2004
Brouillard d'acide chromique et aérosols de Cr(VI) dissous	5×10^{-6} mg/m^3	Intermédiaire	Effets respiratoires (milieu de travail)	ATSDR, 2000
Composés de Cr(VI) en particules	0,001 mg/m^3	Intermédiaire	Lacticodéshydrogénase dans le liquide bronchioloalvéolaire (rats)	ATSDR, 2000
Composés de Cr(III)	--[1]	-	-	-
Chrome total	--[1]	-	-	-
Effets cancérogènes				
Chrome (VI)	12 par (mg/m^3)	Chronique	Mortalité découlant du cancer du poumon (milieu de travail)	EPA des É.-U., 2004
Chromates de plomb et de zinc	0,5 mg/m^3	Chronique (dose à effet cancérogène)	Cancer du poumon (milieu de travail)	ATSDR, 2000
Chrome(VI) soluble	0,25 mg/m^3	Chronique (dose à effet cancérogène)	Cancer du poumon (milieu de travail)	ATSDR, 2000
Chrome (VI)	75,8 par (mg/m^3) ou de 331 par (mg/kg-j)	Chronique	Mortalité découlant du cancer du poumon (milieu de travail)	Santé Canada, 2003b
Cr(III) insoluble	0,25 mg/m^3	Chronique (dose à effet cancérogène)	Cancer du poumon (milieu de travail)	ATSDR, 2000
Chrome total	10,9 par (mg/m^3) ou 47,6 par (mg/kg-j)	Chronique	Données peu accessibles	Santé Canada, 2003b

Remarque : --[1] Aucune donnée.

C3.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C3-3 indique les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune.

Tableau C3-3 Limites d'exposition au chrome total retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR	Unités	Conséquence	Référence
Chrome (total)	Voie orale	non cancérogène	0,003	mg/kg-j	Aucun effet (exposition par voie orale au chrome VI, étude sur des rats)	EPA des É.-U., 2004
	Inhalation	cancérogène	47,6	$(mg/kg\text{-}j)^{-1}$	Cancer du poumon (inhalation, exposition professionnelle chez des humains)	Santé Canada, 2003b

C3. Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Chromium*, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., Service de santé publique, Atlanta (Géorgie), 2000. Dernière mise à jour en septembre 2000. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.html (consulté le 12 octobre 2004).

DE FLORA, S., D. SERRA, C. BASSO et P. ZANACCHI. « Mechanistic Aspects of Chromium Carcinogenicity », *Arch. Toxicol. Suppl.*, vol. 13 (1989), p. 28-39.

SANTÉ CANADA, 2003a. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie I : Guide sur l'évaluation préalable des risques pour la santé humaine (*ERPS*) », version 1.1, 3 octobre 2003.

SANTÉ CANADA, 2003b. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie II : Valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, 3 octobre 2003.

SANTÉ CANADA ET ENVIRONNEMENT CANADA, 1994. « Liste des substances d'intérêt prioritaire : rapport d'évaluation – Le chrome et ses composés », *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, ISBN 0-662-99806-5. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/le_chrome_et_ses_composes.pdf (consulté le 12 octobre 2004).

SANTÉ CANADA. 1979 *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – documentation à l'appui pour le chrome*, Ottawa (Ontario), janvier 1979. Révisées en septembre 1996. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/chrome.pdf (consultées le 12 octobre 2004).

JONES, R.E. « Hexavalent Chrome: Threshold Concept for Carcinogenicity », *Biomed. Environ. Sci.*, vol. 3 (1990), p. 20-34.

KUSIAK, R.A., A.C. RITCHIE, J. SPRINGER et J. MULLER. « Mortality from Stomach Cancer in Ontario Miners », *Brit. J. Ind. Med.*, vol. 50 (1993), p. 117-126.

MANCUSO, T.F. « Consideration of Chromium as an Industrial Carcinogen », *Congrès international sur la présence de métaux lourds dans l'environnement*, Toronto (Ontario), Canada, du 27 au 31 octobre 1975, p. 343-356.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). *Recommended Dietary Allowances*, 10e éd., Washington (District of Columbia), National Academy of Sciences, 1989, p. 241-243.

RAFNSSON, V. et S.G. JÓHANNESDÓTTIR. « Mortality Among Masons in Iceland », *Brit. J. Ind. Med.*, vol. 43 (1986), p. 522-525.

SIEMIATYCKI, J. *Risk Factors for Cancer in the Workplace*, CRC Press, Boca Raton (Floride), 1991, p. 325.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). *Integrated Risk Information System (IRIS – système intégré d'information sur les risques), 2004.* Banque de données en ligne. http://www.epa.gov/iris/ (consultée le 12 octobre 2004). Chrome VI – évaluation de la DR orale; évaluation de la CR dans le cas de l'inhalation et évaluation de la cancérogénicité, révisées la dernière fois en septembre 1998. Sels insolubles de Cr(III) – évaluation de la DR par voie orale; évaluation de la CR dans le cas de l'inhalation et évaluation de la cancérogénicité, révisées la dernière fois en septembre 1998.

C4.0 Profil toxicologique du plomb

Le plomb (Pb) est un métal bleuâtre ou d'un gris argenté présent à l'état naturel dans la croûte terrestre et qu'on peut extraire de minéraux, de roches et de sédiments. On trouve plus souvent le plomb dans son état d'oxydation (+2) que dans son état d'oxydation (+4). Le plomb a tendance à former des composés avec d'autres substances chimiques et il peut aussi former des sels. Le plomb peut former des composés organiques stables tels le plomb tétraéthyle et le plomb tétraméthyle que l'on trouve habituellement sous la forme de liquides incolores à point d'ébullition élevé. Les composés de plomb n'ont pas nécessairement la même solubilité dans l'eau. Par exemple, certains sels de plomb tels le nitrate de plomb et le chlorate de plomb sont solubles, alors que la plupart des autres sels de plomb, tout comme le plomb métallique, ne le sont pas (ATSDR, 1999).

Plusieurs activités humaines relâchent du plomb dans l'environnement. À l'échelle mondiale, la principale source du plomb relâché dans l'atmosphère est la combustion de carburants au plomb. Les carburants au plomb contiennent des composés d'alkylplomb (organique) qui servent à faire augmenter le taux d'octane. L'emploi généralisé de carburants au plomb a causé l'omniprésence du plomb dans l'environnement, alors que le recours au plomb comme additif au carburant est maintenant interdit dans la plupart des pays industrialisés. Depuis l'interdiction des carburants au plomb, les niveaux de plomb dans l'environnement ont chuté en conséquence, quoique les concentrations antérieures de plomb dans le sol peuvent être importantes (OMS, 2000).

La fusion du minerai de plomb, ainsi que le plomb provenant de la ferraille et de batteries rejetées constituent d'autres sources d'émission dans l'environnement. De plus, étant donné que l'on trouve du plomb dans la croûte terrestre, la fusion du cuivre, la production de fer, ainsi que la combustion de charbon provoquent aussi une certaine émission de plomb. On se sert du plomb dans l'affinage et dans la fabrication de composés qui contiennent du plomb et de produits tels les batteries au plomb, des munitions, le plomb en feuille, les soudures, ainsi que dans certains produits de laiton et de bronze, la tuyauterie et les glaçures pour céramique. On a récemment fait des efforts pour réduire la teneur en plomb de la peinture, des produits de céramique, du calfeutrage, de l'essence et des soudures compte tenu des préoccupations quant à ses effets sur la santé. On se sert de plomb dans l'équipement médical (par exemple les écrans de radioprotection), dans des appareils scientifiques et dans l'équipement militaire; il est aussi libéré lors de l'incinération des déchets et autres processus d'élimination (ATSDR, 1999).

Les réseaux de distribution d'eau potable à domicile qui comportent des tuyaux de plomb, des tuyaux en PVC, des raccordements de plomberie et des brasures en plomb

peuvent être des sources importantes d'exposition chez les résidants étant donnée la dissolution du plomb, surtout dans les régions où l'eau est douce ou acide (OMS, 1996).

En général, les modes d'exposition au plomb comprennent l'air, l'eau potable, les aliments, le sol et les poussières de maison par voie d'inhalation, d'ingestion et de contact cutané. Les modes d'exposition suscitant l'absorption la plus importante incluent vraisemblablement l'ingestion d'aliments, ainsi que l'absorption de sol et de poussière. Les niveaux de plomb peuvent être élevés dans les fruits et légumes étant donné le dépôt aérien de plomb et l'absorption de plomb à partir du sol. On trouve des niveaux de plomb plus élevés dans le sol et dans les fruits et légumes qui sont plus près d'une source de combustion, par exemple près des routes et dans les villes. La peinture qui s'écaille et la poussière engendrée par les écailles de peinture peuvent aussi contenir du plomb, ce qui est particulièrement préoccupant dans et autour de vieux bâtiments.

C4.1 Pharmacocinétique

L'absorption de plomb par suite d'exposition par la voie orale n'est pas la même chez les adultes que chez les enfants, les adultes absorbant environ 10 p. 100 de leur plomb par l'alimentation et les enfants en absorbant environ 30 p. 100 à partir du sol et de la poussière (OMS, 1996). Il semble que les enfants absorbent une plus grande quantité de plomb par suite d'exposition par voie orale que les adultes; les enfants absorbent de 30 p. 100 à 50 p. 100 du plomb de leur tube digestif (Ziegler et coll., 1978; Alexander et coll., 1974), alors que les adultes absorbent de 20 p. 100 à 70 p. 100 des composés de plomb solubles dans l'eau qui se trouvent dans leurs intestins s'ils jeûnent. Les adultes qui n'avaient pas jeûné avaient des taux d'absorption moins élevés, soit de 3 p. 100 à 15 p. 100 (James et coll., 1985; Blake et coll., 1983; Heard et Chamberlain, 1983; Rabinowitz et coll., 1980).

Des facteurs physiologiques tels l'âge, les niveaux de fer, de calcium et de potassium, l'état nutritionnel et la grossesse, ainsi que des propriétés physico-chimiques de la substance absorbée déterminent l'absorption de plomb dans le tube digestif (ATSDR, 1999). L'absorption de plomb dans le tube digestif peut augmenter si l'état nutritionnel est précaire et que les niveaux de fer, de calcium ou de phosphore sont déficitaires (OMS, 1996). De plus, les repas qui contiennent du calcium et du phosphore peuvent susciter la réduction de l'assimilation de plomb. La grossesse peut susciter une assimilation plus élevée de plomb. On a démontré que la taille des particules des composés de plomb peut avoir une incidence sur l'absorption de plomb dans le tube digestif, les plus petites particules étant plus absorbées que les plus grandes (ATSDR, 1999).

On a démontré que les enfants qui ont une carence en fer ont une concentration de plomb plus élevée dans le sang que des enfants également exposés, mais qui ne souffrent pas de carence en fer. On croit que c'est une conséquence soit d'une assimilation plus élevée de plomb chez l'enfant souffrant d'une carence en fer, soit de modifications de la biocinétique du plomb après son ingestion. On observe un phénomène semblable chez les enfants et les adultes qui souffrent d'une carence en

calcium; une absorption moins élevée de calcium suscite une absorption plus élevée de plomb dans le tube digestif (ATSDR, 1999).

L'absorption de plomb inorganique peut être différente de l'absorption de plomb organique. L'absorption de plomb inorganique inhalé est liée à la quantité de matière particulaire contenant du plomb qui peut se rendre aux poumons, ce qui est fonction de la taille des particules et du taux de ventilation. On estime qu'environ 30 p. 100 à 50 p. 100 de la matière particulaire qui contient du plomb se dépose dans les poumons, et l'absorption du plomb déposé est d'environ 100 p. 100 chez les adultes. On ne connaît pas les taux d'absorption de plomb inhalé chez les enfants. L'absorption de composés de plomb inorganiques inhalés est également élevée, bien qu'une grande partie de certains composés volatiles de plomb organiques ait été exhalée chez les humains (ATSDR, 1999).

Le plomb peut traverser la barrière placentaire, et le niveau de plomb mesuré dans le sang du fœtus atteignait environ de 80 p. 100 à 100 p. 100 du niveau dans le sang maternel (Angell et Lavery, 1982; Gershanik et coll., 1974). Des études menées chez des adultes et sur des rats portent à croire que le plomb dans le sol est moins absorbé par la voie gastro-intestinale que le plomb dissous. Le plomb dans le sol est encore moins assimilé quand le sol est absorbé après un repas (ATSDR, 1999). On ne dispose d'aucune donnée sur l'absorption de plomb dans le sol chez les enfants.

On soupçonne que l'assimilation de plomb et l'absorption de plomb auraient une relation qui suit une tendance curviligne, ce qui n'a pas été prouvé. On émet l'hypothèse que la relation pourrait être linéaire à faible dose, mais que l'assimilation pourrait décroître dans le cas de doses de plomb élevées. On ne connaît pas clairement le mécanisme qui en serait à l'origine, mais on croit qu'il s'agit d'une sorte de processus à capacité limitée telle la saturation des voies disponibles pour pénétrer dans les cellules (ATSDR, 1999).

Il y a peu d'information au sujet de l'absorption cutanée de plomb. Toutefois, on croit que l'absorption cutanée de plomb inorganique est beaucoup moins élevée que l'absorption par suite d'exposition par voie orale ou par inhalation. L'absorption cutanée de composés organiques du plomb pourrait être plus élevée. Par exemple, des études réalisés sur des lapins et des rats ont démontré une absorption élevée et rapide de composés du plomb tétraéthyle par la peau (Laug et Kunze, 1948; Kehoe et Thamann, 1931).

La répartition dans l'organisme et le métabolisme du plomb inorganique et organique semblent identiques. Après son absorption, le plomb peut, en se fixant à l'hémoglobine dans le sang, circuler rapidement et abondamment dans tout le corps. Le plomb est ensuite distribué vers les tissus mous, y compris le sang, le foie, les poumons, la rate, les reins et la moelle osseuse et, à long terme, il se redistribue vers le squelette. Le plomb distribué aux tissus mous subit habituellement un taux de roulement rapide, alors que le plomb distribué au squelette subit habituellement un taux de roulement lent (Santé Canada, 1992). Le plomb s'accumule dans les os des adultes en plus grande

quantité que dans les os des enfants, les taux relatifs d'accumulation étant de 80 p. 100 à 95 p. 100 chez les adultes et de 72 p. 100 chez les enfants (Alessio et Foa, 1983; Barry, 1978). Le plomb s'accumule plus dans les parties des os qui sont en voie de calcification au moment où l'individu est exposé, et ces parties ne sont pas les mêmes chez les enfants que chez les adultes (ATSDR, 1999). Les demi-vies biologiques du plomb dans le sang et dans les os sont de 16 à 40 jours et de 17 à 27 années, respectivement (Holtzman, 1978; Rabinowitz et coll., 1976; Chamberlain et coll., 1975).

Le plomb inorganique n'est pas métabolisé par l'organisme, mais il peut former des complexes en s'associant à des protéines et à des composés non protéiniques. L'absorption, la répartition dans l'organisme et l'excrétion de plomb inorganique peut survenir lorsqu'il existe en tant que composé (ATSDR, 1999). D'autre part, certains composés organiques de plomb tels les composés d'alkylplomb sont métabolisés dans le foie par le cytochrome P-450. Il a été démontré que le cytochrome P-450 peut catalyser la réaction de désalkylation des composés d'alkylplomb chez les lapins, les chiens et les souris.

L'élimination du plomb se fait surtout par les selles dans le cas du plomb qui n'a pas été absorbé dans le tube digestif. Une route secondaire d'élimination de plomb non absorbé dans le tube digestif est le nettoyage biliaire dans le tube digestif. Le plomb assimilé est pour la plupart expulsé dans l'urine.

C4.2 Toxicologie

Les mécanismes de la toxicité du plomb viennent de sa capacité à imiter ou à inhiber l'action du calcium dans l'organisme, et de sa capacité à interagir avec les protéines (Goering, 1993; Goldstein, 1993; Goyer, 1993; Fowler, 1992; Bressler et Goldstein, 1991). Le plomb peut imiter l'activation de la calmoduline par le calcium en se fixant à des groupes hydroxyles; il peut aussi imiter l'activation de la protéine kinase C en se fixant à des groupes de sulfhydryles. La calmoduline et la protéine kinase C participent toutes deux au métabolisme du calcium, et on croit que la fixation du plomb augmente la réactivité cellulaire et peut causer l'hypertension. La protéine kinase C participe aussi à la croissance et à la différenciation des cellules. Le plomb peut déranger le métabolite actif de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D, et perturber les voies de signalisation et l'homéostasie du calcium. Le plomb interagit avec les protéines en se fixant à des groupes de sulfhydryles, d'amines, de phosphates et de carboxyles. Le plomb peut aussi inhiber la transmission synaptique en bloquant les canaux de calcium dans les neurones (ATSDR, 1999).

C4.2.1 Effets non cancérogènes

On croit que les organes cibles du plomb les plus sensibles sont le système nerveux, le système hématopoïétique et l'appareil cardiovasculaire. Les effets toxiques du plomb se manifestent aussi dans les reins, dans le système immunologique et dans l'appareil génital (ATSDR, 1999).

On note parmi les effets sur le système nerveux d'exposition aiguë au plomb par voie orale et par inhalation, l'apathie, l'agitation, l'irritabilité, une courte durée de l'attention, des maux de tête, des tremblements musculaires, des hallucinations et des pertes de mémoire. À des niveaux d'exposition élevés au plomb, l'encéphalopathie peut aussi se manifester, tant chez les adultes que chez les enfants (Santé Canada, 1992).

On a rapporté que l'exposition chronique au plomb chez les adultes avait causé des effets tels la fatigue, l'insomnie, l'irritabilité, des maux de tête, des douleurs aux jointures et des symptômes gastro-intestinaux à des niveaux dans le sang de 50 µg/dL à 80 µg/dL. On a rapporté d'autres symptômes, dont des faiblesses musculaires, des symptômes gastro-intestinaux, un pointage moins élevé aux épreuves psychométriques, des perturbations de l'humeur et des neuropathies périphériques par suite d'exposition professionnelle de un à deux ans de travailleurs dont les niveaux de plomb dans le sang oscillaient entre 40 µg/dL à 60 µg/dL. La vitesse de conduction des nerfs s'est affaiblie à des niveaux dans le sang de 30 µg/dL à 50 µg/dL (Santé Canada, 1992).

Les effets de la toxicité du plomb sur le système nerveux peuvent se manifester tant dans le système nerveux central que dans le système nerveux périphérique, ceux-ci étant, croit-on, les cibles principales de la toxicité du plomb. Parmi les symptômes particuliers qui découlent de l'exposition à des niveaux en deçà de 30 µg/dL, on note des effets neurologiques et comportementaux chez les adultes, ainsi que des indices électrophysiologiques d'effets sur les systèmes nerveux central et périphérique chez les enfants. Un certain nombre d'études épidémiologiques transversales menées auprès d'enfants ont démontré une relation significative au plan statistique entre les niveaux de plomb dans le sang de 30 ug/dL et plus, et la baisse du QI de quatre points. On a démontré que la baisse du QI était aussi liée à des niveaux moins élevés dans le sang, mais ces relations n'étaient pas significatives au plan statistique. De plus, ces études, ainsi que des études épidémiologiques longitudinales auprès de nourrissons et d'enfants conçues pour évaluer les effets de faibles niveaux de plomb dans le sang sur le développement cognitif, portent à croire qu'il est difficile d'établir un seuil en deçà duquel les effets neurologiques néfastes chez les enfants, ou les effets néfastes sur le développement des enfants, ne se manifestent pas (ATSDR, 1999).

L'exposition chronique au plomb peut aussi mener à la néphropathie chez les enfants et chez les adultes, mais on ne l'a pas décelée à des niveaux sanguins inférieurs à 40 µg/dL (Santé Canada, 1992). Une étude épidémiologique a indiqué qu'à des niveaux de plomb dans le sang supérieurs à 37 µg/dL, des effets rénaux induits par le plomb et causant l'hypertension pourraient se manifester (Pocock et coll., 1984). D'ailleurs, une enquête nationale aux États-Unis sur la santé et la nutrition (NHANES II – *National Health and Nutrition Examination Survey*) a établi un lien entre une tension artérielle diastolique élevée chez des personnes âges de 21 à 55 ans et des niveaux de plomb dans le sang de 7 µg/dL à 34 µg/dL (Harlan et coll., 1985; Pirkle et coll., 1985), bien que la fiabilité de cette étude ne soit pas certaine (OMS, 1996).

Les effets hématopoïétiques de la toxicité du plomb se manifestent par suite de l'interférence du plomb auprès d'enzymes qui participent à la formation de l'hème, l'élément qui permet aux globules rouges de transporter l'oxygène. Le seul effet hématopoïétique bien circonscrit du plomb est l'anémie que l'on a observée chez des patients dont les niveaux dans le sang étaient supérieurs à 40 µg/dL. On a observé l'inhibition de l'activité de l'acide δ-aminolévulinique déshydrogénase chez les enfants dont les niveaux dans le sang étaient bien moins élevés, mais ceux-ci n'ont été associés à aucun effet néfaste (Santé Canada, 1992).

Les effets du plomb sur la reproduction comprennent, notamment des dysfonctions gonadiques chez les hommes qui ont des niveaux de plomb dans le sang de 40 µg/dL à 50 µg/dL, et chez les femmes exposées au plomb, on n'a pas écarté la possibilité de dysfonctions de la reproduction. Des travailleuses exposées professionnellement à du plomb ont connu des augmentations d'avortements spontanés et de mortinaissances. Des niveaux de plomb moins élevés caractéristiques de l'exposition ambiante ont été liés à des taux de fausses-couches, de mortinaissances et d'accouchements avant terme plus élevés. Des données portant sur des rongeurs soutiennent les constats selon lesquels chez les humains, l'exposition au plomb peut causer des effets sur la procréation, tant chez les hommes que chez les femmes (Santé Canada, 1992).

C4.2.2 Effets cancérogènes

Des études en milieu de travail ont évalué la cancérogénicité du plomb, mais leurs résultats ne sont pas probants. Une petite étude a constaté une augmentation significative des décès attribuables à des maladies du rein chroniques, corroborant des résultats tirés d'études sur des rongeurs qui indiquent la génération de tumeurs aux reins par suite d'exposition aiguë par voie orale à des sels de plomb dans la nourriture, et d'exposition chronique au plomb dans le régime alimentaire. Une autre étude en milieu de travail effectuée auprès d'employés d'une usine de batteries et d'une fonderie a révélé un petit excédent de décès attribuables à des cancers des appareils digestifs et respiratoires. Une étude de suivi auprès de travailleurs dans une usine de batteries a rapporté un excédent de décès attribuables au cancer de l'appareil respiratoire, mais ces résultats sont ambigus étant donné qu'on n'a pas tenu compte du tabagisme en tant que possible facteur de confusion.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a établi que le plomb peut être cancérogène chez les humains (groupe 2B) en se basant sur des indices inadéquats par rapport aux humains, mais suffisants dans le cas des animaux. L'agence EPA des É.-U. classe le plomb inorganique parmi les cancérogènes possibles chez les humains (groupe B2). Santé Canada (1992) classe le plomb comme cancérogène possible chez les humains (groupe IIIB), signalant des données qui sont inadéquates chez les humains, et des indices limités quant à sa cancérogénicité chez les animaux.

C4.2.3 Populations à risque

Certains sous-groupes pourraient être particulièrement vulnérables aux effets néfastes sur la santé découlant de l'exposition au plomb, notamment les enfants jusqu'à l'âge de six ans, les femmes enceintes et les fœtus en gestation, les personnes âgées, les fumeurs, les alcooliques, les personnes atteintes de maladies génétiques qui ont une incidence sur la synthèse de l'hème, ainsi que ces personnes qui s'alimentent mal ou qui ont des dysfonctions au niveau des reins ou du système nerveux (ATSDR, 1999; Santé Canada, 1992).

Les enfants sont plus à risque, étant donnée leur plus grande assimilation gastro-intestinale de plomb ingéré par voie orale; leur plus grande absorption de sol et de poussière vu leur propension à porter leurs mains à la bouche et à ingérer des choses étrangères; la plus grande vraisemblance qu'ils souffrent de carences nutritionnelles en zinc, en calcium ou en fer; la possibilité qu'ils aient un seuil de résistance moins élevé à certains effets néfastes du plomb, et le fait que certains des effets sur la santé découlant de l'exposition au plomb peuvent être plus graves chez les enfants que chez les adultes. De plus, les enfants qui vivent en milieu urbain et dans des zones urbaines à bas revenus pourraient être plus à risque de subir les effets du plomb sur la santé à cause de concentrations de plomb dans le sol plus élevées et, peut-être aussi, à cause de l'exposition à de la poussière et à des écailles de peinture provenant de la peinture au plomb si fréquente dans les anciens bâtiments. Les nourrissons sont aussi exposés au plomb dans le lait maternel, alors que l'embryon et le fœtus en gestation sont exposés au plomb par transfert depuis la mère au travers du placenta (ATSDR, 1999).

Les périodes de déminéralisation des os plus importantes telles celles qu'on connaît pendant la grossesse, la lactation et l'ostéoporose pourraient diriger le plomb fixé aux os vers le sang. C'est pourquoi les femmes enceintes et les personnes âgées pourraient courir un plus grand risque de subir les effets néfastes du plomb. Les personnes atteintes de maladies génétiques qui ont une incidence sur la synthèse de l'hème, telle la thalassémie, pourraient aussi être plus à risque. On croit que d'autres maladies génétiques augmentent le risque d'effets toxiques du plomb, notamment chez les enfants atteints de dépranocytose, les personnes qui ont des porphyries, ainsi que les individus atteints de maladies génétiques qui causent un excédent d'activité synthétasique de l'acide δ-aminolévulinique (AAL) .

C4.3 Limites d'exposition actuelles

C4.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C4-1.

Non cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) ne donne pas de dose de référence (DR) dans le cas du plomb ou des composés de plomb inorganiques, car elle considère qu'il ne serait pas approprié de le faire. Elle déclare que certains des effets néfastes du plomb sur la santé, à savoir les modifications du niveau des enzymes dans le sang et les effets sur le développement neurologique du comportement chez les enfants, pourraient être des effets sans seuil, c'est-à-dire que même une très faible dose pourrait être liée à un effet important chez certains individus. De plus, elle déclare que l'établissement d'une valeur appropriée de risque à l'aide d'une approche typique peut ne pas être exact étant donné que les individus ont différentes charges corporelles préalables qui peuvent être influencées par certains facteurs dont l'âge, l'état nutritionnel et de santé, ainsi que la grossesse. Ces facteurs auraient tous une incidence sur la toxicocinétique du plomb.

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une DR de $1x10^{-7}$ mg/kg-j dans le cas d'exposition par voie orale au plomb tétraéthyle. Le DR s'appuie sur une DMENO de 0,0012 mg/kg-j, calculée à partir d'une étude sur l'exposition subchronique de rats qui comportait l'administration par gavage de plomb tétraéthyle dans de l'huile d'arachide. La conséquence est une maladie des tissus du foie et du thymus. On se sert d'un facteur d'incertitude de 10 000 : 10 pour rendre compte de la différence entre les espèces; 10 pour tenir compte de la variabilité entre humains; 10 pour tenir compte du passage d'une étude sur l'exposition chronique à une étude sur l'exposition subchronique et 10 pour le recours à une DMENO pour calculer la DR. On rapporte que la confiance globale à l'endroit de cette DR est moyenne.

L'agence ATSDR (1999) ne donne pas de niveau de risque minimal (NRM) dans le cas du plomb, signalant l'absence d'un seuil explicite de la toxicité du plomb, le besoin d'examiner plusieurs voies d'exposition au plomb, l'absorption de différents composés de plomb, ainsi que les effets de l'alimentation et de l'âge sur l'absorption en tant qu'éléments qui compliquent l'établissement d'un tel seuil.

Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA, *Joint Expert Committee on Food Additives*) a établi en 1986 un apport hebdomadaire admissible provisoire (AHAP) de 0,025 mg/kg dans le cas d'exposition au plomb chez les enfants, et a confirmé cette valeur en 1993 tout en élargissant sa portée pour qu'elle englobe tous les groupes d'âge (OMS, 1996). Cela équivaut à une DR (ou à une dose journalière admissible, DJA) de 0,0035 mg/kg-j. On prescrit cette limite de l'exposition en sachant que le plomb est une toxine qui s'accumule et que l'on doit éviter toute augmentation de la charge corporelle en plomb. La DSENO de 0,003 mg/kg-j à 0,004 mg/kg-j est tirée d'études sur le métabolisme auprès de nourrissons, et elle n'a été associée à aucune augmentation des niveaux de plomb dans le sang ou des charges corporelles de plomb. On a reconnu qu'une DMENO de 0,005 mg/kg-j est associée à la rétention de plomb dans l'organisme. On a choisi un facteur d'incertitude de 2, étant donné la prudence de la conséquence et du récepteur retenus, et parce que les études choisies étaient de bonne qualité.

Santé Canada (1992) endosse l'AHAP du JECFA et Santé Canada (2003) donne une DJA par voie orale très semblable de 0,0036 mg/kg-j. On n'indique toutefois pas clairement la justification toxicologique ni la conséquence dans Santé Canada (2003).

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) classe le plomb inorganique comme cancérogène probable chez les humains (groupe B2) en se basant sur des indices observés chez les rongeurs qui indiquent des augmentations significatives des tumeurs aux reins chez les animaux exposés par voie orale et par voie sous-cutanée à des sels de plomb solubles. On juge toutefois inadéquates les données relatives aux humains, et on ne donne aucun facteur pente dans le cas du plomb ou de composés de plomb inorganiques. De plus, l'agence déclare que l'établissement d'une valeur appropriée du risque à l'aide d'une approche typique peut ne pas être exact étant donné que les individus ont différentes charges corporelles préalables qui peuvent être influencées par certains facteurs dont l'âge, l'état nutritionnel et de santé, ainsi que la grossesse. Ces facteurs auraient tous une incidence sur la toxicocinétique du plomb.

L'agence ATSDR (1999) indique des doses à effet cancérogène (DEC) oscillant entre 27 mg/kg-j et 371 mg/kg-j dans le cas d'adénocarcinomes tubulo-rénaux découlant d'une exposition chronique de rongeurs à de l'acétate de plomb dans leur nourriture et dans leur eau potable. La durée de l'exposition variait entre 76 semaines et deux ans.

Santé Canada (2003, 1996) ne donne pas de facteur pente ou de risque unitaire dans le cas du plomb.

Tableau C4-1 Limites d'exposition aux composés du plomb par voie orale

Composé du plomb	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Plomb tétraéthyle	$1x10^{-7}$ mg/kg-j	Chronique	Pathologie des tissus du foie et du thymus	EPA des É.-U., 2004
Plomb	0,0035 mg/kg-j	Chronique	Augmentations des niveaux de plomb dans le sang ou de la rétention de plomb	JECFA, 1993; dans OMS, 1996
Plomb	0,0036 mg/kg-j	Chronique	Données peu accessibles	Santé Canada, 2003.
Effets cancérogènes				
Acétate de plomb	27 à 371 mg/kg-j	Chronique	Cancer des reins (dose à effet cancérogène, DEC)	ATSDR, 1999

C4.3.2 Limtes de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C4-2.

Non cancérogène

L'agence ATSDR (1999) ne donne pas de niveau de risque minimal (NRM) dans le cas du plomb, signalant l'absence d'un seuil explicite de la toxicité du plomb, le besoin d'examiner plusieurs voies d'exposition au plomb, l'absorption de différents composés de plomb, ainsi que les effets de l'alimentation et de l'âge sur l'absorption en tant qu'éléments qui compliquent l'établissement d'un tel seuil.

Ni l'EPA des É.-U. ni Santé Canada ne donnent de limites d'exposition relatives aux effets non cancérogènes découlant de l'exposition au plomb par inhalation.

L'OMS (2000) a établi un risque unitaire de 0,0005 mg/m^3 de plomb dans l'air. Il a été calculé à partir d'une DMENO de 100 µg de plomb par litre de sang, la conséquence toxicologique étant un déficit intellectuel, une perte auditive et l'altération du métabolisme de la vitamine D chez les enfants.

Cancérogène

L'agence ATSDR (1999) ne donne pas de DEC dans le cas du plomb.

Ni l'agence EPA des É.-U. (2004) ni Santé Canada (2003, 1996) ne donnent de facteur pente dans le cas d'inhalation de plomb ou de composés de plomb inorganiques.

Tableau C4-2 Limites d'exposition aux composés du plomb par inhalation

Composé du plomb	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Plomb	0,0005 mg/m^3	Chronique	Déficit intellectuel, perte auditive, altération du métabolisme de la vitamine D.	OMS, 2000
Effets cancérogènes				
Plomb	--[1]	-	-	-

Remarque : --[1] Aucune donnée.

C4.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C4-3 présente les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune.

Tableau C4-3 Limites d'exposition aux composés du plomb retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR	Unités	Conséquence	Référence
Plomb	Voie orale	Non cancérogène	0,0036	mg/kg-j	Bien que ce ne soit pas énoncé clairement, il est vraisemblable que la valeur soit basée sur des augmentations des niveaux de plomb dans le sang ou de la rétention de plomb étant donné qu'elle ressemble à la valeur de l'OMS (1996).	Santé Canada, 2003.

C4.4 Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile: lead, 1999*. Dernière consultation le 1er octobre 2004, http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html.

ALESSIO, L., et V. FOA. « Lead », dans *Human Biological Monitoring of Industrial Chemicals Series*, L. Alessio, A. Berlin, R. Roi et M. Boni (éditeurs), Commission européenne, 1983, p. 107.

ALEXANDER, F.W., B.E. CLAYTON et H.T. DELVES. « Mineral and Trace-Metal Balances in Children Receiving Normal and Synthetic Diets », *QJ Med*, vol. 43 (1974), p. 89-111.

ANGELL, N.F., et J.P. LAVERY. « The Relationship of Blood Lead Levels to Obstetric Outcome, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 142 (1982), p. 40.

BARRY, P.S.I. « Distribution and Storage of Lead in Human Tissues », dans *The Biogeochemistry of Lead in the Environment, partie B*, J.O. Nriagu (éd.), Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978, p. 97.

BLAKE, K.C.H., G.O. BARBEZAT et M. MANN. « Effect of Dietary Constituents on the Gastrointestinal Absorption of 203Pb in Man », *Environmental Research*, vol. 30 (1983), p. 182-187.

BRESSLER, J.P., et G.W. GOLDSTEIN. « Mechanism of Lead Neurotoxicity », *Biochem Pharmacol*, vol. 41 (1991), p. 479-484.

CHAMBERLAIN, A.C., W.S. CLOUGH, M.J. HEARD, D. NEWTON, A.N.B. SCOTT et A.C. WELLS. « Uptake of Lead by Inhalation of Motor Exhaust », *Proceedings of the Royal Society of London – Biology*, vol. 192 (1975), p. 77.

FOWLER B.A. « Role(s) of Lead-Binding Proteins (PbBP) in the Renal and Neurotoxic Effects of Lead in the Rat », dans Beck, B.D., « Symposium Overview: an Update on Exposure and Effects of Lead », *Fundam Appl Toxicol*, vol. 18 (1992), p. 1-16.

GERSHANIK, J.J., G.G. BROOKS et J.A. LITTLE. « Blood Lead Values in Pregnant Women and Their Offspring », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 119 (1974), p. 508.

GOERING, P.L. « Lead-Protein Interactions as a Basis for Lead Toxicity », *Neurotoxicology*, vol. 14 (1993), p. 45-60.

GOLDSTEIN, G.W. « Evidence that Lead Acts as a Calcium Substitute in Second Messenger Metabolism », *Neurotoxicology*, vol. 14 (1993), p. 97-102.

GOYER, R. « Lead Toxicity: Current Concerns », *Environ Health Perspect.*, vol. 100 (1993), p. 177-187.

HARLAN, W.R. et coll. « Blood Lead and Blood Pressure. Relationship in the Adolescent and Adult US Population », *Journal of the American Medical Association*, vol. 253 (1985), p. 530-534.

SANTÉ CANADA. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, 3 octobre 2003.

SANTÉ CANADA. *Concentrations/doses journalières admissibles et concentrations/doses tumorigènes des substances d'intérêt prioritaire calculées en fonction de critères sanitaires*, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ontario), 1996.

SANTÉ CANADA. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – documentation à l'appui pour le plomb*, Ottawa (Ontario), avril 1992. Révisée en juillet 1992. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/plomb.pdf (consultées le 13 octobre 2004).

HEARD, M.J., et A.C. CHAMBERLAIN. « Uptake of Lead by Humans and Effects of Minerals and Food », *Sci Total Environ.*, vol. 30 (1983), p. 245-253.

HOLTZMAN, R.B. « Application of Radiolead to Metabolic Studies », dans *The Biogeochemistry of Lead in the Environment, partie B*, J.O. Nriagu (éd.), Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978, p. 37.

JAMES, H.M., M.E. MILBURN et J.A. BLAIR. « Effects of Meals and Meal Times on Uptake of Lead From the Gastrointestinal Tract of Humans », *Human Toxicol*, vol. 4 (1985), p. 401-407.

Kehoe, R.A., et F. THAMANN. « The Behavior of Lead in the Animal Organism: II. Tetraethyl Lead », *Am. J. Hyg.*, vol. 13 (1931), p. 478-498.

Laug, E.P., et F.M. KUNZE. « The Penetration of Lead Through the Skin », *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, vol. 30 (1948), p. 256-259.

PIRKLE J. L. et coll. « The Relationship Between Blood Lead Levels and Blood Pressure and its Cardiovascular Risk Implications », *American journal of epidemiology*, vol. 121 (1985), p. 246-258.

POCOCK, S.J., A.G. SHAPER, D. ASHBY, T. DELVES et T.P. WHITEHEAD. « Blood Lead Concentration, Blood Pressure, and Renal Function », *Br. Med. J.*, vol. 289 (1984), p. 872.

RABINOWITZ, M.B., J.D. KOPPEL et G.W. WETHERILL. « Effect of Food Intake on Fasting Gastrointestinal Lead Absorption in Humans », *Am J Clin Nutr*, vol. 33 (1980), p. 1784-1788.

RABINOWITZ, M.B., G.W. WETHERILL et J.D. KOPPLE. « Kinetic Analysis of Lead Metabolism in Healthy Humans », *J. Clin. Invest.*, vol. 58 (1976), p. 260.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). *Integrated Risk Information System (IRIS – système intégré d'information sur les risques), 2004.* Banque de données en ligne. http://www.epa.gov/iris/ (consultée le 13 octobre 2004). Plomb et composés de plomb inorganiques : évaluation de la DR par voie orale révisée la dernière fois en juillet 2004; évaluation de la cancérogénicité révisée la dernière fois en novembre 1993. Plomb tétraéthyle : évaluation de la DR par voie orale révisée la dernière fois en mars 1988.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). *Recommandations pour la qualité de l'air en Europe,* Bureau régional européen de l'OMS, 2e édition, 2000. Dernière consultation le 4 octobre 2004. http://www.euro.who.int/document/aiq/6_7lead.pdf (consultées le 13 octobre 2004).

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). *Recommandations pour la qualité de l'eau,* 2e édition, « vol.2, Critères sanitaires et autres renseignements à l'appui », Genève, http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html (consultées le 13 octobre 2004).

ZIEGLER, E.E., B.B. EDWARDS, R.L. JENSEN et coll. « Absorption and Retention of Lead by Infants », *Environmental Research*, vol. 12 (1978), p. 29-34.

C5.0 Profil toxicologique du mercure

Le mercure se trouve à l'état naturel dans l'environnement sous plusieurs formes que l'on peut classer en trois catégories : le mercure métallique, le mercure inorganique et le mercure organique.

Le mercure métallique est un métal brillant d'un blanc argenté qui est liquide à la température ambiante. Le mercure métallique est la forme élémentaire, ou pure, du mercure (c'est-à-dire qu'il n'est pas allié à d'autres éléments). À la température ambiante, une partie du mercure métallique s'évapore et forme des vapeurs de mercure. On se sert du mercure, notamment pour produire le chlore gazeux, pour extraire l'or du minerai, ainsi que dans les thermomètres, les batteries et dans la pâte d'obturation dentaire.

Les composés de mercure inorganiques naissent quand le mercure s'associe à des éléments tels le chlore, le soufre ou l'oxygène. On se sert de certains composés inorganiques du mercure comme fongicides. Le chlorure de mercure peut servir de médicament topique antiseptique ou désinfectant. Le sulfure de mercure et l'oxyde de mercure peuvent servir à colorer des peintures ou l'encre à tatouage.

Quand le mercure s'allie au carbone, il forme des composés dits composés « organiques » de mercure ou organo-mercuriels. Le composé organique de mercure le plus courant est le méthylmercure. Ce sont surtout les microorganismes (bactéries et champignons), plutôt que des activités humaines, qui produisent du méthylmercure dans l'environnement. Le méthylmercure est particulièrement préoccupant, car il peut s'accumuler dans certains poissons d'eau douce ou salée et dans les mammifères marins jusqu'à des niveaux qui sont plusieurs fois plus élevés que le niveau se trouvant dans l'eau environnante.

C5.1 Pharmacocinétique

Le mercure métallique inhalé est rapidement absorbé dans le sang par les poumons, et l'organisme en retient de 70 p. 100 à 80 p. 100. L'absorption de mercure métallique liquide par suite d'exposition par voie orale est négligeable (<0,01 %) (Santé Canada, 1979). L'assimilation de sels organiques de mercure ingérés peut osciller entre 2 p. 100 et 38 p. 100 en fonction de la forme des sels et des conditions. L'assimilation de mercure organique ingéré par voie orale est presque entière, mais on manque de données au sujet de l'absorption par l'appareil respiratoire, surtout pour ce qui est des alcoyles mercuriels (ATSDR, 1999). On sait que tous les composés de mercure sont absorbés par la peau jusqu'à un certain point, mais on n'en a pas mesuré les taux (Santé Canada, 1979).

Les données quant à la distribution dans l'organisme du mercure métallique, inorganique et organique indiquent constamment les reins comme étant l'organe qui connaît la plus importante bioaccumulation de mercure. Les reins contiennent la protéine détoxifiante qui fixe les métaux, la métallothionéine, et l'accumulation de mercure suscite une plus grande production de métallothionéine dans les reins. Étant donnée sa grande lipophilie (préférence à l'endroit des tissus gras), le mercure métallique peut aussi facilement traverser le placenta et la barrière hémato-encéphalique. L'oxydation de mercure métallique en cation bivalent inorganique dans le cerveau peut susciter sa rétention dans le cerveau. Les composés inorganiques du mercure peuvent se rendre à la plupart des organes : leur faible lipophilie réduit toutefois leur capacité à traverser les barrières et à s'accumuler dans le cerveau et dans le fœtus. La distribution du méthylmercure dans l'organisme ressemble à celle du mercure métallique; une quantité relativement importante de mercure peut s'accumuler dans le cerveau et dans le fœtus (comparativement au mercure inorganique) par suite de sa conversion en cation bivalent inorganique, alors que de grandes quantités se répartissent dans les reins et, dans une moindre mesure, dans le foie. Dans le sang, le méthylmercure se fixe aux globules rouges. Comme il y a une relation directe, on peut se servir du niveau dans les cheveux pour évaluer l'exposition (Santé Canada, 1979). On peut aussi se servir des niveaux dans les cheveux pour évaluer l'exposition à du mercure inorganique.

Tous les composés du mercure sont associés à des cycles d'oxydo-réduction après leur absorption. Dans les globules rouges, le mercure peut être oxydé en mercure bivalent inorganique par voie de la péroxidase-catalase de l'hydrogène, alors que l'oxydation peut aussi se produire dans le cerveau, dans le foie et dans d'autres tissus (Clarkson, 1989; Halbach et Clarkson, 1978). Après son absorption et son oxydation, le mercure inorganique peut être réduit en mercure métallique, alors que le mercure organique peut être converti en cation bivalent inorganique après son absorption.

Les composés organiques sont excrétés par différentes voies chez les humains. Le mercure organique est surtout expulsé par la bile, suivie par les selles et par l'urine et, dans une moindre mesure, par les cheveux et par les poumons. Le mercure métallique est expulsé par l'urine, les selles et les poumons, alors que le mercure inorganique est surtout évacué par les selles et, dans une moindre mesure, par l'urine. Des données relatives aux animaux laissent supposer que l'excrétion de mercure chez les humains pourrait être fonction de l'âge. Le mercure organique et inorganique peut être évacué dans le lait maternel. La demi-vie biologique du mercure métallique est d'environ soixante jours chez les humains, alors que la demi-vie biologique moyenne du méthylmercure dans les cheveux et dans le sang oscille entre 45 et 70 jours (ATSDR, 1999).

C5.2 Toxicologie

La toxicité des composés de mercure est liée à la capacité du cation bivalent inorganique à se fixer aux groupes protéiniques sulfhydriles, thiols, amines et carboxyles, ce qui peut susciter l'inactivation des protéines, avoir une incidence sur le transport des protéines et perturber le fonctionnement de la membrane cellulaire et d'autres structures cellulaires.

C5.2.1 Effets non cancérogènes

Exposition par inhalation

Les effets recensés de l'exposition au mercure par inhalation se rapportent surtout à la vapeur de mercure métallique, alors que d'autres formes de mercure inorganique ne posent aucun risque par voie d'inhalation. Chez les humains, les effets sur l'appareil respiratoire sont les effets dominants de l'exposition aiguë de niveau élevé à des vapeurs de mercure métallique, alors qu'on a aussi rapporté des effets cardiovasculaires, gastro-intestinaux et hématologiques. Entre autres symptômes de l'exposition par inhalation à de la vapeur de mercure métallique, on notera la toux, la dyspnée, des serrements ou des brûlures dans la poitrine, la fatigue, la fièvre, des frissons, un compte élevé de globules blancs, ainsi que des perturbations comportementales et motrices. L'inhalation de niveaux suffisants de vapeurs de mercure métallique a été associée à une toxicité systémique tant chez les humains que chez les animaux. Les organes cibles les plus sensibles à la toxicité induite par le mercure métallique sont les reins et le système nerveux central. À la fois chez les humains et les animaux, on a démontré que l'exposition aiguë par inhalation à du mercure inorganique a des effets sur l'appareil respiratoire, cardiovasculaire et gastro-intestinal. On a relevé que l'inhalation de vapeur de mercure organique a eu des effets neurologiques, gastro-intestinaux, rénaux et musculaires, et qu'elle a causé la mort. L'exposition chronique et aiguë à des composés de mercure a aussi des effets sur le système ostéo-articulaire et les muscles tels des tremblements et des douleurs musculaires, mais on soupçonne qu'il s'agit d'effets secondaires qui découlent des effets neurologiques. (ATSDR, 1999).

Exposition par voie orale

L'exposition aiguë par voie orale à tout composé du mercure cause généralement un état de choc, un état de choc cardiovasculaire, une insuffisance rénale aiguë, ainsi que de graves dommages gastro-intestinaux. L'exposition aiguë par voie orale à des sels de mercure inorganiques peut avoir, tant chez les humains que chez les animaux, des effets rénaux et gastro-intestinaux. Parmi les symptômes aigus, on peut trouver la pharyngite, la dysphagie, des douleurs abdominales, la nausée accompagnée de vomissements, ainsi qu'une diarrhée sanglante et l'état de choc.

L'exposition chronique par voie orale à des composés inorganiques du mercure a causé une intoxication générale, des effets gastro-intestinaux et rénaux, ainsi que la démence. On a signalé que l'exposition par voie orale, n'était-ce qu'à d'infimes quantités de composés organiques de mercure, avait causé des effets graves tels la mort et des effets neurologiques, et que les symptômes peuvent se manifester des semaines, voire des mois, après l'exposition (Santé Canada, 1979).

Chez les animaux, on a démontré que l'exposition sub-aiguë a des effets sur les reins et sur le foie, mais on n'a pas noté d'effets neurologiques. Une exposition plus aiguë chez les animaux (et les humains) a eu des effets sur le système nerveux central. La forme d'hypersensibilité à l'intoxication au mercure probablement la plus généralement reconnue chez les humains est le rare syndrome appelé acrodynie, ou acrodynie infantile. (ATSDR, 1999).

L'effet néfaste le plus délicat en ce qui a trait à l'évaluation des risques associés au mercure est la formation de glomérulonéphrite auto-immune induite par le mercure mercurique. On peut considérer que la production et le dépôt d'anticorps gammaglobulines sur la membrane basale glomérulaire constitue la première étape de la formation de cette glomérulonéphrite auto-immune induite par le mercure mercurique.

C5.2.2 Effets cancérogènes

L'agence EPA des É.-U. (2004) considère que l'on ne peut classer le mercure métallique quant à sa cancérogénicité chez les humains, car on ne dispose pas de données adéquates relatives aux humains et aux animaux. Les études épidémiologiques n'ont pas démontré de corrélation entre l'exposition par inhalation et la cancérogénicité, bien que les études aient comporté des facteurs de confusion. Les résultats de tests de la génotoxicité du mercure métallique ne sont pas probants.

L'agence EPA des É.-U. (2004) considère que le mercure inorganique est peut-être cancérogène chez les humains, car il y a des indices limités de cancérogénicité chez les rats et les souris, mais aucune donnée relative aux humains. Des études sur la cancérogénicité par voie orale chez les rats et les souris ont démontré une certaine incidence de tumeurs gastro-intestinales ou thyroïdiennes par suite d'exposition chronique à du chlorure de mercure. De plus, les études pour vérifier la génotoxicité du chlorure de mercure ont donné des résultats discutables.

L'agence EPA des É.-U. (2004) considère que le méthylmercure est peut-être cancérogène chez les humains, compte tenu de données inadéquates par rapport aux humains et étant donné qu'on constate une cancérogénicité limitée chez les animaux. On a constaté chez des souris exposées par voie orale à du chlorure de méthylmercure une plus grande incidence de tumeurs aux reins et de néphrotoxicité. Les données quant à la génotoxicité du méthylmercure ne sont pas probantes.

C5.2.3 Populations à risque

Certains groupes seront plus susceptibles de manifester des réactions altérées au mercure selon leur constitution génétique, leur stade de développement, leur âge, leur état nutritionnel et de santé, ainsi que leurs antécédents en matière d'exposition à des substances, car ces facteurs peuvent causer l'affaiblissement du fonctionnement des processus de détoxification et d'évacuation, ainsi que des organes cibles. Comparativement à de jeunes adultes en santé, les groupes particulièrement vulnérables face à la toxicité du mercure comprennent, notamment les personnes âgées, les personnes déjà atteintes de maladie, ainsi que les jeunes nourrissons et les enfants en pleine croissance (ATSDR, 1999).

C5.3 Limites d'exposition actuelles

C5.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C5-1.

Non cancérogène

Mercure métallique

Ni l'agence EPA des É.-U. (2004) ni Santé Canada (2003) ne donnent une limite de l'exposition par voie orale. L'agence ATSDR (1999) ne donne aucune limite de l'exposition par voie orale étant donné le manque de données, mais elle émet l'hypothèse que de petites quantités de mercure liquide ne devraient pas poser un risque à la santé étant donnée la faible absorption de mercure métallique dans les intestins.

Mercure inorganique

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une dose de référence (DR) de 0,0003 mg/kg-j. Cette valeur s'appuie sur un examen des études portant sur l'exposition subchronique par l'alimentation et sur l'exposition sous-cutanée de rats à du chlorure de mercure. La conséquence critique est constituée d'effets auto-immunitaires. On a établi une DMENO de 0,226 mg/kg-j (Druet et coll., 1978). On a calculé la DR en divisant la DMENO par un facteur d'incertitude (FI) de 1000 : 10 pour tenir compte de l'extrapolation d'une DMENO à partir d'une DSENO; 10 pour le recours à des études de l'exposition subchronique, et 10 pour tenir compte de la variabilité entre espèces et entre humains. On rapporte que la confiance à l'endroit de la DR est globalement élevée.

L'agence ATSDR (1999) a élaboré un NRM de 0,007 mg/kg-j dans le cas de l'exposition aiguë. Ce NRM s'appuie sur une DSENO de 0,93 mg/kg-j relative à des effets rénaux sur des rats auxquels on a administré du chlorure de mercure cinq jours par semaine pendant deux semaines. On a calculé un NRM de 0,002 mg/kg-j dans le cas d'exposition

de durée intermédiaire en se basant sur une DSENO de 0,23 mg/kg-j relative à des effets rénaux sur des rats auxquels on a administré du chlorure de mercure cinq jours par semaine pendant six mois. La toxicité rénale est une conséquence sensible de l'exposition aiguë ou chronique à la toxicité du mercure inorganique, comme on l'a constaté dans d'autres études portant sur les animaux, ainsi que dans des rapports de cas chez les humains (ATSDR, 1999). On n'a rapporté aucun NRM.

Santé Canada (2003) donne une dose journalière admissible (DJA) de 0,0003 mg/kg-j. L'examen des documents à l'appui (CCME, 1999) révèle qu'on a adopté la valeur tirée de la banque de données IRIS de l'EPA des É.-U.

Mercure organique

L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une DR chronique de 0,0001 mg/kg-j dans le cas du méthylmercure. Cette valeur s'appuie sur l'approche dose-repère dans le cas d'effets neurologiques appliquée à trois études épidémiologiques chez les humains, et qui se sont déroulées aux îles Féroé (Grandjean et coll., 1997), en Nouvelle-Zélande (Kjellstrom et coll., 1989, 1986) et aux Seychelles (Myers et coll., 1997; 1995a-c; Davidson et coll., 1998, 1995). L'effet critique a été une déficience neuropsychologique du développement chez l'enfant à l'âge de sept ans. On s'est servi des niveaux de l'apport alimentaire quotidien des mères comme substituts à la dose pour ce qui est des effets observés sur le développement du fœtus. On a calculé les taux d'apport alimentaire des mères en se servant des concentrations mesurées dans le sang de pair avec les concentrations dans les cheveux. On a incorporé un facteur d'incertitude de 10 dans la DR pour rendre compte de la variabilité toxicocinétique entre individus pour ce qui est de l'estimation de la dose ingérée, ainsi que de la variabilité et de l'incertitude pharmacodynamiques. On rapporte que la confiance à l'endroit de la DR est globalement élevée.

Aucun NRM n'a été calculé dans le cas d'exposition aiguë ou intermédiaire par voie orale à des composés de mercure organiques étant donné l'absence de données ou le manque de renseignements en ce qui a trait aux niveaux d'exposition associés aux effets observés signalés (ATSDR, 1999). On a calculé un NRM de 0,0003 mg/kg-j dans le cas du méthylmercure en s'appuyant sur l'étude réalisée aux Seychelles sur le développement des enfants (SCDS – *Seychelles Child Development Study*) où on avait suivi et testé plus de 700 paires mère-enfant de la naissance jusqu'à l'âge de 66 mois (Davidson et coll., 1998). Les conséquences critiques avaient été des effets neurocomportementaux et sur le développement dont on s'est servi pour vérifier la neurotoxicité. On a mesuré le niveau de mercure dans les cheveux de la mère, afin d'évaluer l'exposition du fœtus. Les résultats n'ont révélé aucune incidence d'effets néfastes découlant de l'ingestion chronique de poisson contenant de faibles niveaux de méthylmercure. Le NRM est calculé à partir de la DSENO de 15,3 mg/kg dans les cheveux maternels, laquelle avait été établie par Davidson et coll. (1998) dans leur étude.

Santé Canada (1979) donne une DJA de 0,03 mg/j de méthylmercure pour un adulte de 70 kg en recourrant à un facteur de sécurité de 10, en mentionnant des études épidémiologiques qui démontrent des symptômes neurologiques irréversibles et qui ont

servi au calcul des recommandations relatives à l'eau potable. On peut recalculer cette DJA à 0,00043 mg/kg-j.

Cancérogène

Mercure métallique

L'agence EPA des É.-U. (2004) a conclu qu'on ne peut classer le mercure métallique quant à sa cancérogénicité chez les humains (groupe D). On ne donne aucun facteur pente.

Mercure inorganique

L'agence EPA des É.-U. (2004) a jugé que le chlorure de mercure est peut-être cancérogène chez les humains (groupe C). On ne donne aucun facteur pente. L'agence ATSDR (1999) donne une dose à effet cancérogène (DEC) de 3,7 mg/kg-j dans le cas de l'exposition par voie orale. Cette DEC s'appuie sur une étude portant sur des rats qui a démontré une incidence accrue de tumeurs gastro-intestinales et thyroïdiennes découlant de l'exposition à du chlorure de mercure pendant deux ans à un débit de dose de cinq jours par semaine.

Mercure organique

L'agence EPA des É.-U. (2004) a jugé que le méthylmercure est peut-être cancérogène chez les humains (groupe C). On ne donne aucun facteur pente. L'agence ATSDR (1999) ne donne pas de limite de l'exposition dans le cas de cancérogénicité découlant d'exposition par voie orale étant donné le manque de données, bien qu'elle mentionne plusieurs études sur des rongeurs qui portent à croire que les composés organiques de mercure autres que le méthylmercure ont été associés à des augmentations des tumeurs aux reins.

Tableau C5-1 Limites d'exposition aux composés du mercure par voie orale

Composé de mercure	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Mercure métallique	S/O[1]	-	-	-
Mercure inorganique : chlorure de mercure	0,0003 mg/kg-j	Subchronique	Effets auto-immunitaires (rats; exposition sous-cutanée et par l'alimentation)	EPA des É.-U., 2004
	0,007 mg/kg-j	Aiguë	Effets sur les reins (rats)	ATSDR, 1999
	0,002 mg/kg-j	Intermédiaire	Effets sur les reins (rats)	ATSDR, 1999
	0,0003 mg/kg-j	Identique à EPA des É.-U., 2004	Identique à EPA des É.-U., 2004	Santé Canada, 2003.
Mercure organique : méthylmercure	0,0001 mg/kg-j	Chronique	Effets neurologiques (épidémiologique)	EPA des É.-U., 2004
	0,0003 mg/kg-j	Chronique	Effets neurocomportementaux et sur le développement (épidémiologique)	ATSDR, 1999
	0,00043 mg/kg-j	Chronique	Symptômes neurologiques irréversibles (épidémiologique)	Santé Canada, 1979.
Effets cancérogènes				
Mercure métallique	S/O[1]	-	-	-
Mercure inorganique : chlorure de mercure	3,7 mg/kg-j	Chronique	Tumeurs gastro-intestinales et thyroïdiennes (rats)	ATSDR, 1999
Mercure organique : méthylmercure	S/O[1]	-	-	

Remarque : [1]Sans objet.

C5.3.2 Limites de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C5-2.

Non cancérogène

Mercure métallique

L'agence EPA des États-Unis (2004) donne une concentration de référence (CR) de 0,0003 mg/m^3 dans le cas d'exposition professionnelle chronique par inhalation. On a constaté chez les travailleurs exposés à de faibles niveaux de vapeur de mercure pendant une période moyenne de 15,3 ans une augmentation importante de tremblements volitionnels (Fawer et coll. 1983). Ces constats correspondent aux déficiences neuropsychologiques qui pourraient découler de l'accumulation de mercure dans le cervelet et les noyaux gris centraux. On a établi une DMENO convertie de 0,009 mg/m^3, puis on a calculé la DR en divisant la DMENO (dose minimale avec effet nocif observé) par un facteur d'incertitude de 30, soit de 10 pour tenir compte de la variabilité entre humains, et de 3 pour rendre compte du manque de données provenant surtout d'études sur le développement et la reproduction. On rapporte que la confiance globale à l'endroit de cette CR est moyenne.

L'agence ATSDR (1999) donne, pour l'exposition chronique, un NRM de 0,0002 mg/m^3 dans le cas d'exposition professionnelle chronique par inhalation. On a constaté chez les travailleurs exposés à de faibles niveaux de vapeur de mercure pendant une période moyenne de 15,3 ans une augmentation importante des tremblements volitionnels (Fawer et coll., 1983). L'agence ATSDR (1999) soutient que ce NRM pourrait aussi être assez prudent pour ce qui est des effets neuro-développementaux chez les fœtus/embryons et les enfants en pleine croissance que l'on considère comme étant les groupes les plus vulnérables en ce qui a trait à la toxicité du mercure métallique. On a établi une DMENO de 0,0062 mg/m^3, puis on a calculé la DR en divisant la DMENO par un facteur d'incertitude de 30, soit de 10 pour rendre compte de la variabilité entre humains, et de 3 parce que la DMENO utilisée à été considérée à effet minimal.

Mercure inorganique

L'agence EPA des É.-U. (2004), l'agence ATSDR (1999) et Santé Canada (2003) ne donnent de limite de l'exposition par inhalation vu le manque de données.

Mercure organique

L'agence EPA des É.-U. (2004), l'agence ATSDR (1999) et Santé Canada ne donnent aucune limite de l'exposition par inhalation.

Cancérogène

Mercure métallique

L'agence EPA des É.-U. (2004) a conclu qu'on ne peut classer le mercure métallique quant à sa cancérogénicité chez les humains (groupe D). On ne donne aucun facteur pente. L'agence ATSDR (1999) ne donne pas de limite d'exposition relative à la cancérogénicité, bien qu'elle mentionne plusieurs études épidémiologiques qui n'ont pas réussi à démontrer une corrélation entre l'exposition par inhalation à du mercure métallique et le cancer.

Mercure inorganique

L'agence EPA des É.-U. (2004) a jugé que le chlorure de mercure est peut-être cancérogène chez les humains (groupe C). On ne donne aucun facteur pente. L'agence ATSDR (1999) n'aborde pas la question des limites d'exposition par rapport à la cancérogénicité dans le cas de l'exposition par inhalation à du mercure inorganique.

Mercure organique

L'agence EPA des É.-U. (2004) a jugé que le méthylmercure est peut-être cancérogène chez les humains (groupe C). On ne donne aucun facteur pente. L'agence ATSDR (1999) ne donne pas de limite d'exposition relative à la cancérogénicité, quoiqu'elle relève une étude qui porte à croire qu'il y a un lien entre les produits contenant du mercure organique et la leucémie chez les humains et dans le bétail; cependant, l'étude comportait des facteurs de confusion.

Tableau C5-2 Limites d'exposition aux composés du mercure par inhalation

Composé de mercure	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Mercure métallique	0,0003 mg/m^3 ou 8,6x10^{-5} mg/kg-j	Chronique	Effets neurophysiologiques (milieu de travail)	EPA des É.-U., 2004
Mercure métallique	0,0002 mg/m^3	Chronique	Effets neurophysiologiques (milieu de travail)	ATSDR, 1999
Mercure inorganique	S/O[1]	-	-	-
Mercure organique	S/O[1]	-	-	-
Effets cancérogènes				
Mercure métallique	S/O[1]	-	-	-
Mercure inorganique	S/O[1]	-	-	-
Mercure organique	S/O[1]	-	-	-

Remarque : [1]Sans objet.

C5.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C5-3 présente les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune.

Tableau C5-3 Limites d'exposition au mercure retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR	Unités	Conséquence	Référence
Méthylmercure	Voie orale	Non cancérogène	0,0001	mg/kg-j	Effets neurologiques (étude épidémiologique)	EPA des É.-U., 2004

C5.4 Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Mercury*, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., Service de santé publique, Atlanta (Géorgie), mars 1999. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html (consulté le 12 octobre 2004).

CONSEIL CANADIEN DES MINISTRES DE L'ENVIRONNEMENT (CCME). *Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement*, 1999.

CLARKSON, T.W. « Mercury », *J. Am. Coll. Toxicol.*, vol. 8, nº 7 (1989), p. 1291-1296.

DAVIDSON, P.W., G.J. MYERS, C. COX et coll. « Effects of Prenatal and Postnatal Methylmercury Exposure from Fish Consumption on Neurodevelopment: Outcomes at 66 Months of Age in the Seychelles Child Development Study », *JAMA*, vol. 280 (1998), p. 701-707.

DAVIDSON, P., G. MYERS, C. COX et coll. « Longitudinal Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following in utero Exposure to Methylmercury from Maternal Fish Ingestion: Outcomes at 19 and 29 Months », *Neurotoxicology*, vol. 16 (1995), p. 677-688.

DRUET, P., E. DRUET, F. POTDEVIN et C. SAPIN. « Immune Type Glomerulonephritis Induced by HgCl2 in the Brown Norway Rat », *Ann. Immunol.*, vol. 129C (1978), p. 777-792.

FAWER, R.F., U. DERIBAUPIERRE, M.P. GUILLEMIN, M. BERODE et M. LOBE. « Measurement of Hand Tremor Induced by Industrial Exposure to Metallic Mercury », *J. Ind. Med.*, vol. 40 (1983), p. 204-208.

GRANDJEAN, P., P. WEIHE, R. WHITE et *coll.* « Cognitive Deficit in 7-year-old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury », *Neurotoxicol Teratol*, vol. 20 (1997), p. 1-12.

HALBACH, S. et T.W. CLARKSON. « Enzymatic Oxidation of Mercury Vapor by Erythrocytes », *Biochem. Biophy. Acta.*, vol. 523 (1978), p. 522-531.

SANTÉ CANADA. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie II : Valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, octobre 2003.

SANTÉ CANADA. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – documentation à l'appui pour le mercure*, Ottawa (Ontario), février ??1979. Version originale en avril 1979, mise à jour en septembre 1986. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.htm (consultées le 12 octobre 2004).

KJELLSTROM, T., P. KENNEDY, S. WALLIS et coll. *Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish, Stage 2: Interviews and Psychological Tests at Age 6*, Natl Swed Environ Prot Bd, rapport 3642,Solna, Suède, 1989.

KJELLSTROM, T., P. KENNEDY, S. WALLIS et coll. *Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish, Stage 1: Preliminary Test at Age 4*, Natl Swed Environ Prot Bd, rapport 3080,Solna, Suède, 1986.

MYERS, G.J., P.W. DAVIDSON, C.F. SHAMLAYE et coll. « Effects of Prenatal Methylmercury Exposure from a High Fish Diet on Developmental Milestones in the Seychelles Child Development Study », *Neurotoxicology*, vol. 18, nº 3 (1997), p. 819-830.

MYERS, G.J., D.O. MARSH, C. COX et coll. « A Pilot Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following in utero Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet », *Neurotoxicology*, vol. 16, nº 4 (1995), p. 629-638.

MYERS, G.J., D.O. MARSH, P.W. DAVIDSON. 1995b. « Main Neurodevelopmental Study of Seychellois Children Following in utero Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Outcome at Six Months », *Neurotoxicology*, vol. 16, nº 4 (1995), p. 653-664.

MYERS, G.J., P.W. DAVIDSON, C. COX et coll. 1995c. « Neurodevelopmental Outcomes of Seychellois Children Sixty-Six Months After in utero Exposure to Methylmercury from a Maternal Fish Diet: Pilot Study », *Neurotoxicology*, vol. 16, nº 4 (1995), p. 639-652.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). *Integrated Risk Information System (IRIS – système intégré d'information sur les risques)*, 2004. Banque de données en ligne. http://www.epa.gov/iris/ (consultée le 12 octobre 2004). Chlorure de mercure – évaluation de la DR par voie orale révisée la dernière fois en mai 1995; évaluation de la CR par inhalation révisée la dernière fois en avril 1994 et évaluation de la cancérogénicité révisée la dernière fois en mai 1995. Mercure élémentaire – évaluation de la CR par voie d'inhalation révisée la dernière fois en juin 1995 et évaluation de la cancérogénicité révisée la dernière fois en mai 1995. Méthylmercure – évaluation de la DR par voie orale révisée la dernière fois en juillet 2001; évaluation de la CR par voie d'inhalation révisée la dernière fois en juillet 2001 et évaluation de la cancérogénicité révisée la dernière fois en mai 1995.

C6.0 Profil toxicologique du thallium

À l'état pur, le thallium est un métal mou d'un blanc bleuté dont on retrouve des traces un peu partout dans la croûte terrestre. Le thallium pur existe à l'état naturel, mais on le trouve habituellement allié à d'autres éléments dans des composés inorganiques. Le thallium forme des composés à la fois dans ses états monovalent et trivalent; l'état monovalent est cependant le plus stable.

On utilise surtout le thallium dans la fabrication de dispositifs, de commutateurs et de mécanismes d'obturation électroniques. On l'utilise aussi un peu pour fabriquer des verres spéciaux et dans des procédures médicales pour évaluer les maladies du cœur.

C6.1 Pharmacocinétique

Des données limitées indiquent que le thallium est directement absorbé dans le tube digestif humain. Les études tant chez les humains que sur des animaux portent à croire qu'il est totalement assimilé une fois ingéré (ATSDR, 1992). Des analyses de tissus humains indiquent que le thallium se distribue dans l'ensemble de l'organisme. Chez les animaux, la distribution du thallium depuis le circuit sanguin se fait rapidement et elle est généralisée. On a constaté que le thallium s'accumule surtout dans les reins, suivis du cœur, du cerveau, des os, de la peau et du sang. La demi-vie biologique du thallium est de 3,3 jours (ATSDR, 1992). L'excrétion du thallium se fait par les selles et par l'urine.

C6.2 Toxicologie

C6.2.1 Effets non cancérogènes

Des études en milieu de travail chez des humains indiquent que le thallium peut toucher le système nerveux par suite d'inhalation (ATSDR, 1992). Des études de cas humains ont révélé que le système nerveux est vulnérable à la toxicité du thallium par suite d'exposition aiguë par voie orale à de fortes doses. On a rapporté des neuropathies périphériques lors d'intoxication au thallium en Chine de 1960 à 1977. Chez les animaux, on a observé des changements structurels et fonctionnels dans les nerfs périphériques des rats après exposition par voie orale (ATSDR, 1992).

L'ingestion de thallium a été liée à la perte de cheveux chez les humains (ATSDR, 1992).

Le thallium peut traverser le placenta humain; on dispose cependant de données limitées quant à ses effets sur le développement (ATSDR, 1992).

C6.2.2 Effets cancérogènes

Il y a un peu d'information portant sur l'étude des conséquences cancérogènes découlant de l'exposition au thallium. Les études dont on dispose n'indiquent pas d'effets cancérogènes potentiels (Agence EPA des É.-U., 2004).

C6.2.3 Populations à risque

Des données restreintes sur la toxicité laissent supposer que certains sous-groupes de la population en général sont plus vulnérables face à l'exposition au thallium que d'autres groupes. Les personnes déjà atteintes d'une maladie neurologique ou dont les reins et le foie sont endommagés pourraient courir des risques (ATSDR, 1992).

C6.3 Limites d'exposition actuelles

Santé Canada (2003) ne donne pas de limite d'exposition au thallium.

C6.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C6-1.

Non cancérogène

L'agence ATSDR (1992) n'a élaboré aucun NRM dans le cas d'exposition par voie orale au thallium.

Sulfate de thallium

La banque de données IRIS de l'EPA des É.-U. (Agence EPA des É.-U., 2004) donne une DR par voie orale de 8E-5 mg/kg-j. Cette valeur s'appuie sur une étude sur des rats gavés d'une solution aqueuse de sulfate de thallium (EPA des É.-U., 1986). Dans l'ensemble de l'étude, on a observé des augmentations, apparemment en fonction de la dose, de l'incidence d'alopécie, de larmoiements et d'exophtalmie. On a retenu une DSENO qui s'appuie sur les changements en fonction de la dose observés dans certains paramètres des propriétés chimiques du sang : augmentation des niveaux de sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT), de lacticodéshydrogénase de sodium, ainsi qu'une diminution des niveaux de sucre dans le sang. En se basant sur les résultats de cette étude, on considère que les 0,25 mg/kg-j de sulfate de thallium constituent une DSENO. On a ensuite calculé la DR en divisant la DSENO par un facteur d'incertitude (FI) de 3000 (10 pour tenir compte de l'extrapolation d'une valeur chronique à partir d'une étude de l'exposition subchronique, 10 pour l'extrapolation d'une espèce à une autre, et 10 pour rendre compte de la variabilité entre espèces, ainsi qu'un facteur de 3 pour rendre compte du manque de données relatives à la

reproduction et à la toxicité chronique). La confiance à l'endroit de cette CR est globalement faible.

Oxyde de thallium
L'agence EPA des É.-U. (2004) ne donne aucune limite d'exposition.

Acétate de thallium
L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une DR de 9E-5 mg/kg-j en s'appuyant sur l'étude portant sur le sulfate de thallium.

Carbonate de thallium
L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une DR de 8E-5 mg/kg-j en s'appuyant sur l'étude portant sur le sulfate de thallium.

Chlorure de thallium
L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une DR de 8E-5 mg/kg-j en s'appuyant sur l'étude portant sur le sulfate de thallium.

Nitrate de thallium
L'agence EPA des É.-U. (2004) donne une DR de 9E-5 mg/kg-j en s'appuyant sur l'étude portant sur le sulfate de thallium.

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) a classé le pouvoir cancérogène des sels de thallium dans le groupe D, c'est-à-dire ne pouvant être classés quant à leur cancérogénicité chez les humains. On ne donne donc pas de facteur pente.

Tableau C6-1 Limites d'exposition aux composés du thallium par voie orale

Composé du thallium	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Sulfate de thallium	8×10^{-5}	Chronique	Changements dans les paramètres chimiques du sang (SGOT, LDH, et sodium) et diminution des niveaux de sucre dans le sang (étude sur des rats)	EPA des É.-U., 2004
Oxyde de thallium	–[1]			EPA des É.-U., 2004
Acétate de thallium	9×10^{-5}		Identique à celle du sulfate de thallium	EPA des É.-U., 2004
Carbonate de thallium	8×10^{-5}		Identique à celle du sulfate de thallium	EPA des É.-U., 2004
Chlorure de thallium	8×10^{-5}		Identique à celle du sulfate de thallium	EPA des É.-U., 2004
Nitrate de thallium	9×10^{-5}		Identique à celle du sulfate de thallium	EPA des É.-U., 2004
Effets cancérogènes				
Sulfate de thallium	S/O[2]			
Oxyde de thallium	SO			
Acétate de thallium	SO			
Carbonate de thallium	SO			
Chlorure de thallium	SO			
Nitrate de thallium	SO			

Remarque : 1 Aucune donnée.
2 Sans objet.

C6.3.2 Limites de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C6-2.

Non cancérogène

On n'a pas trouvé dans les sources examinées de limite de l'exposition par inhalation (EPA des É.-U., 2004; ATSDR, 1992; Santé Canada, 2003).

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) a classé le pouvoir cancérogène des sels de thallium dans le groupe D, c'est-à-dire ne pouvant être classés quant à leur cancérogénicité chez les humains. On ne donne donc pas de facteur pente.

Tableau C6-2 Limites d'exposition aux composés du thallium par inhalation

Composé du thallium	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Sulfate de thallium	--[1]			
Oxyde de thallium	--			
Acétate de thallium	--			
Carbonate de thallium	--			
Chlorure de thallium	--			
Nitrate de thallium	--			
Effets cancérogènes				
Sulfate de thallium	S/O[2]			
Oxyde de thallium	SO			
Acétate de thallium	SO			
Carbonate de thallium	SO			
Chlorure de thallium	SO			
Nitrate de thallium	SO			

Remarque : 1 Aucune donnée.
2 Sans objet.

C6.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C6-3 présente les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune.

Tableau C6-3 Limites d'exposition au thallium retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR	Unités	Conséquence	Référence
Thallium	Voie orale	Non cancérogène	8×10^{-5}	mg/kg-j	Changements dans les paramètres chimiques du sang (SGOT, LDH et sodium) et diminution des niveaux de sucre dans le sang (étude sur des rats)	EPA des É.-U., 2004

C6.4 Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Thallium,* version préliminaire, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., septembre 1992.

SANTÉ CANADA. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada,* « Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, octobre 2003.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). *IRIS – Integrated Risk Information System,* 2004. Banque de données en ligne. http://www.epa.gov/iris/.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). *Subchronic (90-day) Toxicity of Thallium Sulfate in Sprague-Dawley Rats,* Office des déchets solide, Washington (district fédéral de Columbia), 1986 (cité par l'agence EPA des É.-U., 2004).

C7.0 Profil toxicologique du zinc

Le zinc est un élément abondant qui constitue environ 0,004 p. 100 de la croûte terrestre. Au Canada, le zinc sert surtout à galvaniser le fer ou l'acier (environ 40 p. 100 de son usage). Un autre 20 p. 100 sert à la production d'accessoires de plomberie et de chauffage en laiton, alors que 15 p. 100 du zinc utilisé l'a été dans le moulage sous pression pour fabriquer de la quincaillerie de bâtiment et des accessoires automobiles. Le reste du zinc est consommé dans plusieurs autres industries (par exemple la fabrication de peinture et de caoutchouc, dans les processus d'impression, ainsi que dans des produits de préservation du bois et dans des pesticides) (Santé Canada, 2002).

C7.1 Pharmacocinétique

Le zinc est un élément nutritif essentiel pour le fonctionnement d'un grand nombre de métallo-enzymes. Santé Canada relève un apport quotidien recommandé (AQR) qui oscille entre 3 mg/jour et 8 mg/jour pour les enfants selon l'âge et le sexe et, à compter de l'âge de 9 ans, de 11 mg/jour pour les hommes et de 8 mg/jour pour les femmes. L'AQR est une estimation du zinc nécessaire pour répondre aux besoins nutritionnels de presque toutes (97 p. 100 à 98 p. 100) les personnes en santé (NAS, 2002).

Chez les humains, le zinc est assimilé dans le petit intestin par un mécanisme à médiation par le vecteur. On admet généralement que, chez les humains, l'assimilation de zinc est en moyenne de 33 p. 100 (Santé Canada, 2002). À dose élevée, il semble y avoir antagonisme entre l'absorption du zinc et du fer. De plus, des niveaux excessifs d'étain et de cuivre dans l'alimentation peuvent réduire l'assimilation du zinc. Le zinc absorbé dans l'intestin se fixe à l'albumine et est ainsi transporté jusqu'au foie.

Dans l'appareil circulatoire, entre 80 p. 100 et 90 p. 100 du zinc présent dans le sang entier se trouve dans les globules rouges où il est largement fixé à l'anhydrase carbonique. Le reste du zinc plasmatique est surtout lié à l'albumine, bien que le zinc soit aussi fixé par d'autres protéines et des acides aminés libres (Santé Canada, 2002). Les muscles et les os contiennent environ 90 p. 100 de la quantité totale de zinc présente dans l'organisme (60 p. 100 et 30 p. 100, respectivement) (ATSDR, 2003).

L'excrétion du zinc se fait surtout par le tube digestif; le zinc excrété de cette manière est constitué de l'apport alimentaire de zinc non assimilé, de zinc endogène sécrété dans le tube digestif, et de zinc venant de la desquamation des cellules muqueuses (Santé Canada, 2002). Les mécanismes d'excrétion contribuent à l'homéostasie du zinc; le principal mécanisme homéostatique est cependant la régulation de l'assimilation du zinc. Dans des circonstances normales, environ 0,5 mg de zinc peut être perdu chaque jour par la sueur et, environ la même quantité dans les urines (Santé Canada, 2002).

C7.2 Toxicologie

C7.2.1 Effets non cancérogènes

La toxicité suivant l'exposition par inhalation varie d'un composé de zinc à l'autre. L'exposition aiguë peut causer la maladie des fondeurs de laiton suscitée par l'inhalation intensive d'oxydes métalliques, surtout de zinc. Le chlorure de zinc, un sel inorganique corrosif, endommage à son contact les membranes muqueuses du nasopharynx et du tube respiratoire. Les personnes ayant subi une exposition aiguë au sulfate de zinc et d'ammonium ont enregistré soit des effets minimes, soit aucun effet à court terme sur l'appareil respiratoire. Il y a de possibles effets hématologiques par suite d'exposition à du zinc par inhalation. Une leucocytose se poursuivant pendant environ douze heures après l'atténuation de la fièvre est l'un des faits saillants de la maladie des fondeurs de laiton (ATSDR, 2003).

De nombreux rapports portant sur l'exposition aiguë à du zinc laissent supposer que le tube gastro-intestinal et le pancréas sont des points cibles préoccupants et que la corticosurrénale, ainsi que le système nerveux central pourraient aussi être touchés (ATSDR, 2003).

L'ingestion d'un supplément de zinc peut altérer l'équilibre du cuivre (EPA des É.-U., 2004). On considère préoccupants ses effets sur les caractéristiques biochimiques du cuivre et du fer, puisque les carences à long terme en fer et en cuivre pourraient causer d'importants effets néfastes. Par exemple, des doses thérapeutiques massives pouvant aller jusqu'à 5 g/jour de supplément de zinc, ainsi que de plus petites doses de 150 mg/jour, ingérées pendant un à deux ans ont suscité l'anémie due à une carence en cuivre (Fischer et coll., 1984). De plus, plusieurs études ont examiné les effets des suppléments de zinc sur les niveaux de lipoprotéine de haute densité (HDL – *high-density lipoprotein*) chez les mâles adultes. On les a ajoutées aux études à l'appui, car le changement observé dans les valeurs relatives aux HDL chez les hommes pourrait être significatif, puisqu'une diminution soutenue des concentrations de HDL pourrait être liée à un risque accru de coronaropathie lorsqu'elle est associée à une diminution du cholestérol de lipoprotéines de faible densité (LDL – *low-density lipoprotein*) (EPA des É.-U., 2004).

Certains indices laissent croire à la possibilité d'effets tératogéniques découlant de l'exposition par voie orale à du zinc (ATSDR, 2003; Santé Canada, 2002).

Le zinc joue un rôle dans le développement et l'entretien normal du système immunitaire, par exemple dans la réponse lymphocyte aux mitogènes et en tant que facteur connexe de l'hormone thymique, la thymuline. L'exposition par voie orale à des niveaux de zinc beaucoup plus élevés que l'AQR a perturbé les réactions immunitaires et inflammatoires (ATSDR, 2003; Santé Canada, 2002).

Des études de la génotoxicité menées selon une variété de systèmes d'épreuves n'ont pas réussi à démontrer le pouvoir mutagène du zinc. Il y a cependant certaines indications d'effets clastogènes faibles par suite d'exposition à du zinc (ATSDR, 2003).

C7.2.2 Effets cancérogènes

On ne trouve pas de rapports portant précisément sur la possible cancérogénicité du zinc et de ses composés chez les humains (EPA des É.-U., 2004). Il y a, par contre, des rapports qui comparent les niveaux de zinc dans les tissus normaux et dans les tissus cancéreux. Des études sur l'exposition professionnelle à des composés de zinc ont aussi été réalisées, mais elles sont de valeur limitée puisqu'elles ne font pas la corrélation entre l'exposition et le risque de cancer. Les indices provenant d'études sur les animaux sont inadéquates pour évaluer la cancérogénicité. On dispose de certains indices que le zinc pourrait modifier la réaction cancérogène; des carences en zinc, ou des niveaux surélevés de zinc, pourraient renforcer la susceptibilité à la carcinogenèse, alors que l'apport en suppléments de zinc à doses allant de faibles à modérées pourrait apporter une protection (Woo et coll., 1988).

C7.2.3 Populations à risque

À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour établir si les enfants sont plus sensibles à ces effets que les adultes (ATSDR, 2003).

C7.3 Limites d'exposition actuelles

C7.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C7-1.

Non cancérogène

La banque de données IRIS de l'EPA des É.-U. (EPA des É.-U., 2004) donne pour la voie orale une DR de 0,3 mg/kg-j. Cette valeur s'appuie sur une diminution de 47 p. 100 de la concentration de superoxyde dismutase (SOD) dans les globules rouges de femmes adultes après dix (10) semaines d'exposition à du zinc (Yadrick et coll., 1989). On considère que le changement de l'activité des enzymes est un meilleur indicateur de l'altération du bilan du cuivre que ne l'est la concentration du métal dans les tissus ou le plasma. On a calculé la DMENO de 1,0 mg/kg-j à partir de la somme des estimations de ces apports alimentaires et de la dose de suppléments de zinc en présumant un poids corporel de 60 kg chez une femme adulte. On a ensuite calculé la DR en divisant la DMENO par un facteur d'incertitude (FI) de 3 (en se basant sur une DMENO minimale tirée d'une étude de durée modérée chez les personnes les plus vulnérables, en n'oubliant pas qu'il s'agit d'un élément nutritif essentiel dans le régime alimentaire). La confiance à l'endroit de cette DR est globalement moyenne.

L'agence ATSDR (2003) n'a pas élaboré de NRM de l'exposition aiguë à cause d'un manque de données adéquates au sujet des effets. On a calculé un NRM pour une durée intermédiaire (de 15 à 365 jours) et pour une exposition chronique de 0,3 mg/kg-j en se basant sur les effets hématologiques, plus précisément les diminutions de l'activité de la superoxyde dismutase dans les globules rouges, de la ferritine sérique et de l'hématocrite chez des femmes à qui on a administré des suppléments quotidiens de zinc sous la forme de gluconate de zinc pendant dix (10) semaines (Yadrick et coll., 1989).

Santé Canada (2003) ne donne pas de VTR dans le cas du zinc.

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) a classé le pouvoir cancérogène du zinc dans le groupe D, c'est-à-dire ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité chez les humains. On ne donne donc pas de facteur pente.

Tableau C7-1 Limites d'exposition aux composés du zinc par voie orale

Composé du zinc	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Composés de zinc	0,3	Chronique	Diminution de la concentration de la superoxyde-dismutase (SOD) dans les globules rouges de femmes adultes	EPA des É.-U., 2004
Composés de zinc	0,3	Intermédiaire/chronique	Effets hématologiques	ATSDR, 2003
Effets cancérogènes				
Composés de zinc	SO[1]			

Remarque : [1]Sans objet.

C7.3.2 Limites de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C7-2.

Non cancérogène

On n'a pas trouvé dans les sources examinées de limite d'exposition par inhalation (EPA des É.-U., 2004; ATSDR, 2003; Santé Canada, 2003).

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004) a classé le pouvoir cancérogène du zinc dans le groupe D, c'est-à-dire ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité chez les humains. On ne donne donc pas de facteur pente.

Tableau C7-2 Limites d'exposition aux composés du zinc par inhalation

Composé du zinc	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Le zinc et ses composés	--[1]			
Effets cancérogènes				
Le zinc et ses composés	S/O[2]			

Remarque : 1 Aucune donnée.
2 Sans objet.

C7.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C7-3 présente les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune.

Tableau C7-3 Limites d'exposition au zinc retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR	Unités	Conséquence	Référence
Zinc	Voie orale	Non cancérogène	0,3	mg/kg-j	Diminution de la concentration de la superoxyde-dismutase (SOD) dans les globules rouges de femmes adultes	EPA des É.-U., 2004

C7.4 Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Zinc*, version préliminaire, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., septembre 2003.

FISCHER, P.W.F., A. GIROUX et A.R. L'ABBÉ. « Effect of Zinc Supplementation on Copper Status in Adult Man », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 40 (1984), p. 743-746 (cité par l'agence EPA des É.-U., 2004).

SANTÉ CANADA. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, octobre 2003.

SANTÉ CANADA. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – documents à l'appui*, Ottawa (Ontario), 2002. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.htm.

NATIONAL ACADEMY PRESS (NAS). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, Washington (district fédéral de Colombia), 2002. http://books.nap.edu/books/0309072794/html/index.html.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.). *IRIS – Integrated Risk Information System*, 2004. Banque de données en ligne. http://www.epa.gov/iris/.

WOO, Y.T., D.Y. LAI, J.C. ARCOS et M.F. ARGUS. *Chemical Induction of Cancer: Structural Bases and Biological Mechanisms*, « Vol. IIIC, Natural, Metal, Fiber and Macromolecular Carcinogens », Academic Press, San Diego, 1988, p. 488-489 (cité par l'agence EPA des É.-U., 2004).

YADRICK, M.K., M.A. KENNEY et E.A. WINTERFELDT. « Iron, Copper, and Zinc Status: Response to Supplementation With Zinc or Zinc and Iron in Adult Females », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 49 (1989), p. 145-150 (cité par l'agence EPA des É.-U., 2004 et par l'ATSDR, 2003).

C8.0 Profil toxicologique des dioxines et furanes

Les dioxines et les furanes constituent un groupe de composés chlorés qui ont en commun certaines structures chimiques et des caractéristiques biologiques semblables quant à leur mode d'action. Il y a, au total, trente de ces composés qui ressemblent à des dioxines, et on les classe en trois familles rapprochées : les oxanthrènes chlorés (CDD – *chlorinated dibenzo-p-dioxins*), les dibenzofuranes chlorées (CDF – *chlorinated dibenzofurans*) et certains biphényls polychlorés (BPC). On appelle aussi dioxine la dioxine la plus toxique et la mieux étudiée, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD).

On a déjà réalisé beaucoup de travaux sur la toxicité de ce groupe de composés, travaux qui sont en cours d'évaluation. L'agence de protection de l'environnement des États-Unis est en train d'achever sa réévaluation globale de l'exposition aux dioxines et de ses effets sur la santé humaine. Aussi récemment qu'en octobre 2004, on a publié un examen préliminaire de l'évaluation (EPA des É.-U., 2004a) en vue de la première rencontre du panel de la NAS prévue en novembre 2004. Comme la compréhension de la toxicité de ce groupe de composés est toujours en évolution, on n'a pas préparé de profil toxicologique détaillé. On donne toutefois un aperçu des limites actuelles de l'exposition.

C8.1 Limites d'exposition actuelles

C8.3.1 Limites de l'exposition par voie orale

Pour un sommaire des limites de l'exposition par voie orale, se reporter au tableau C8-1.

Non cancérogène

La banque de données IRIS de l'EPA des É.-U. (EPA des É.-U., 2004b) ne donne pas de limite d'exposition aux dioxines et furanes.

L'agence ATSDR (1998) donne un NRM de 0,0002 (2×10^{-4}) µg/kg-j dans le cas d'exposition aiguë (14 jours ou moins) par voie orale à de la 2,3,7,8-TCDD. Le NRM dans le cas d'exposition aiguë par voie orale s'appuie sur une DSENO de 0,005 µg/kg et sur une DMENO de 0,01 µg/kg dans le cas d'effets immunologiques chez des souris femelles (Burleson et coll., 1996). Un NRM de 0,00002 (2×10^{-5}) µg/kg-j a été calculé dans le cas d'exposition intermédiaire (de 15 à 364 jours) par voie orale à de la 2,3,7,8-TCDD. Le NRM dans le cas d'exposition intermédiaire par voie orale s'appuie sur une DSENO de 0,0007 µg/kg-j par rapport à des effets immunologiques chez des cobayes

Hartley dont l'alimentation a comporté de la 2,3,7,8-TCDD pendant 90 jours (DeCaprio et coll., 1986). Un NRM de 0,000001 (1×10^{-6}) µg/kg-j a été calculé dans le cas d'exposition chronique (365 jours ou plus) par voie orale à de la 2,3,7,8-TCDD. Le NRM dans le cas de l'exposition chronique par voie orale s'appuie sur une DMENO de 0,00012 µg/kg-j pour ce qui est de la toxicité sur le développement de singes Rhésus (Schantz et coll., 1992).

L'agence ATSDR (1994) a calculé dans le cas de l'exposition aiguë (14 jours ou moins) par voie orale un NRM de 0,001 µg/kg-j à des 2,3,4,7,8-CDF_5 (penta-dibenzofuranes chlorées). Le NRM dans le cas d'exposition aiguë par voie orale s'appuie sur une DMENO relative à l'hypoplasie thymique lymphoïde observée dans des groupes de cobayes Hartley (Moore et coll., 1979). Un NRM de 0,00003 µg/kg-j a été calculé dans le cas d'exposition intermédiaire (de 15 à 364 jours) par voie orale à des 2,3,4,7,8-CDF_5. Le NRM dans le cas d'exposition intermédiaire par voie orale s'appuie sur une DMENO relative à des effets hépatiques (augmentation de la bilirubine, diminution des triglycéride sériques) observés chez des rats (Pluess et coll., 1988; Poiger et coll., 1989). Un NRM dans le cas d'exposition chronique par voie orale n'a pas été calculé dans le cas des CDF à cause d'un manque de données adéquates pour les humains et pour les animaux.

Officiellement, la DJA indiquée par Santé Canada dans le cas des dioxines et furanes est de 10 pg/kg-j (picogramme par kilogramme par jour, Santé Canada, 1996); le Comité du CODEX sur les additifs alimentaires et les contaminants, associé au JECFA, a cependant proposé récemment une DJA révisée de 2 pg/kg-j (JECFA OMS, 2002). La Direction des aliments de Santé Canada endosse et, en général, applique les DJA de contaminants alimentaires calculées par le JECFA, et Santé Canada (2003) recommande donc que l'on se serve de la DJA la moins élevée.

Cancérogène

L'agence EPA des É.-U. (2004b) a classé le pouvoir cancérogène du mélange d'héxachlorodibenzo-p-dioxine (HxCDD) dans le groupe B2, c'est-à-dire probablement cancérogène chez les humains, en se basant sur les tumeurs au foie chez des rats et des souris gavés. On a calculé un facteur pente de 6,2E+3 par (mg/kg-j).

Tableau C8-1 Limites d'exposition aux dioxines et furanes par voie orale

	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Dioxines et furanes	2×10^{-9} mg/kg-j	Chronique	Effets sur la reproduction	JECFA OMS, 2002
2,3,7,8-TCDD	2×10^{-7} mg/kg-j	Aiguë	Effets immunologiques (souris)	ATSDR, 1998
2,3,7,8-TCDD	2×10^{-8} mg/kg-j	Intermédiaire	Effets immunologiques (cobayes)	ATSDR, 1998
2,3,7,8-TCDD	1×10^{-9} mg/kg-j	Chronique	Toxicité sur le développement (singes Rhésus)	ATSDR, 1998
2,3,4,7,8-CDF_5	1×10^{-6} mg/kg-j	Aiguë	Hypoplasie du lymphoïde thymique (cobayes)	ATSDR, 1994
2,3,4,7,8-CDF_5	3×10^{-8} mg/kg-j	Intermédiaire	Effets hépatiques (rats)	ATSDR, 1994
Effets cancérogènes				
HxCDD	6200 $(mg/kg-j)^{-1}$	Chronique	Tumeurs hépatiques	EPA des É.-U., 2004b

C8.3.2 Limites de l'exposition par inhalation

Pour un sommaire des limites de l'exposition par inhalation, se reporter au tableau C8-2.

Non cancérogène

On n'a pas trouvé dans les sources examinées de limite de l'exposition par inhalation (EPA des É.-U., 2004b; ATSDR, 1998, 1994; Santé Canada, 2003).

Cancérogène

Nous n'avons pas trouvé dans les sources examinées de limite de l'exposition par inhalation en ce qui a trait à des effets cancérogènes.

Tableau C8-2 Limites d'exposition aux dioxines et furanes par inhalation

Composé	Limite d'exposition	Fondements toxicologiques		Agence de réglementation
		Durée de l'exposition	Conséquence	
Effets non cancérogènes				
Dioxines et furanes	–[1]			
Effets cancérogènes				
Dioxines et furanes	–[1]			

Remarque : 1 Aucune donnée.
2 Sans objet.

C8.3.3 Limites d'exposition choisies

Le tableau C8-3 présente les valeurs toxicologiques de référence retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune.

Tableau C8-3 Limites d'exposition aux dioxines et furanes retenues pour l'Étude sur la santé dans la région de Belledune

	Voie d'exposition	Effet	VTR	Unités	Conséquence	Référence
Dioxines et furanes	Voie orale	Non cancérogène	2×10^{-9}	mg/kg-j	DJA provisoire par rapport aux effets sur la reproduction qui s'appuie sur la médiane des valeurs tirées d'une brochette d'études.	JECFA OMS, 2002

C8.4 Références bibliographiques

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-p-dioxins (CDDs)*, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., décembre 1998.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for Chlorodibenzofurans (CDFs)*, département de la Santé et des Services à la personne des É.-U., décembre 1994.

BURLESON G.R., H. LEBREC, Y.G. YANG et coll. « Effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on Influenza Virus Host Resistance in Mice », *Fundam Appl Toxicol*, vol. 29 (1996), p. 40-47 (citée par l'agence ATSDR 1998).

DECAPRIO A.P., D.M. McMARTIN, P.W. O'KEEFE et coll. « Subchronic Oral Toxicity of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Guinea pig: Comparisons with a PCB-Containing Transformer Fluid Pyrolysate », *Fundam Appl Toxicol*, vol. 6 (1986), p. 454-463 (citée par l'agence ATSDR 1998).

SANTÉ CANADA. *Évaluation des risques associés aux lieux contaminés au Canada*, « Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada », version 1.0, octobre 2003.

SANTÉ CANADA. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – documents à l'appui*, Ottawa (Ontario), 2002. http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.htm.

SANTÉ CANADA. *Concentrations/doses journalières admissibles et concentrations/doses tumorigènes des substances d'intérêt prioritaire calculées en fonction de critères sanitaires*, rapport nº 96-EHD-194, Santé Canada, Ottawa, 1996.

MOORE J.A., E.E. McCONNELL, D.W. DALGARD et coll. « Comparative Toxicity of Three Halogenated Dibenzofurans in Guinea Pigs, Mice and Rhesus Monkeys », *Ann NY Acad* Sci, vol. 75 (1979), p. 151-163 (citée par l'agence ATSDR 1994).

PLUESS N., H. POIGER, C. HOHBACH et coll. « Subchronic Toxicity of Some Chlorinated Dibenzofurans PCDFs and a Mixture of PCDFs and Chlorinated Dibenzodioxins PCDDs in Rats », *Chemosphere*, vol. 17 (1988), p. 973-984 (citée par l'agence ATSDR 1994).

POIGER H., N. PLUESS et C. SCHLATTER. « Subchronic Toxicity of Some Chlorinated Dibenzofurans in Rats », *Chemosphere*, vol. 18 (1989), p. 265-275 (cité par l'agence ATSDR 1994).

SCHANTZ S.L., S.A. FERGUSON et R.E. BOWMAN. « Effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin on Behavior Of Monkey In Peer Groups », *Neurotoxicol Teratol*, vol. 14 (1992), p. 433-446 (citée par l'agence ATSDR 1998).

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.) 2004a. *NAS Review Draft of EPA's Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds*, 2004. http://www.epa.gov/ncea/pdfs/dioxin/nas-review/.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY DES ÉTATS-UNIS (EPA des É.-U.) 2004b. *IRIS – Integrated Risk Information System*, 2004. Banque de données en ligne. http://www.epa.gov/iris/.

COMITÉ MIXTE OMS/FAO D'EXPERTS DES ADDITIFS ALIMENTAIRES (JECFA OMS). *Polychlorinated Dibenzodioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Coplanar Polychlorinated Biphenyls*, collection Additifs alimentaires de l'OMS, nº 48 (2002).